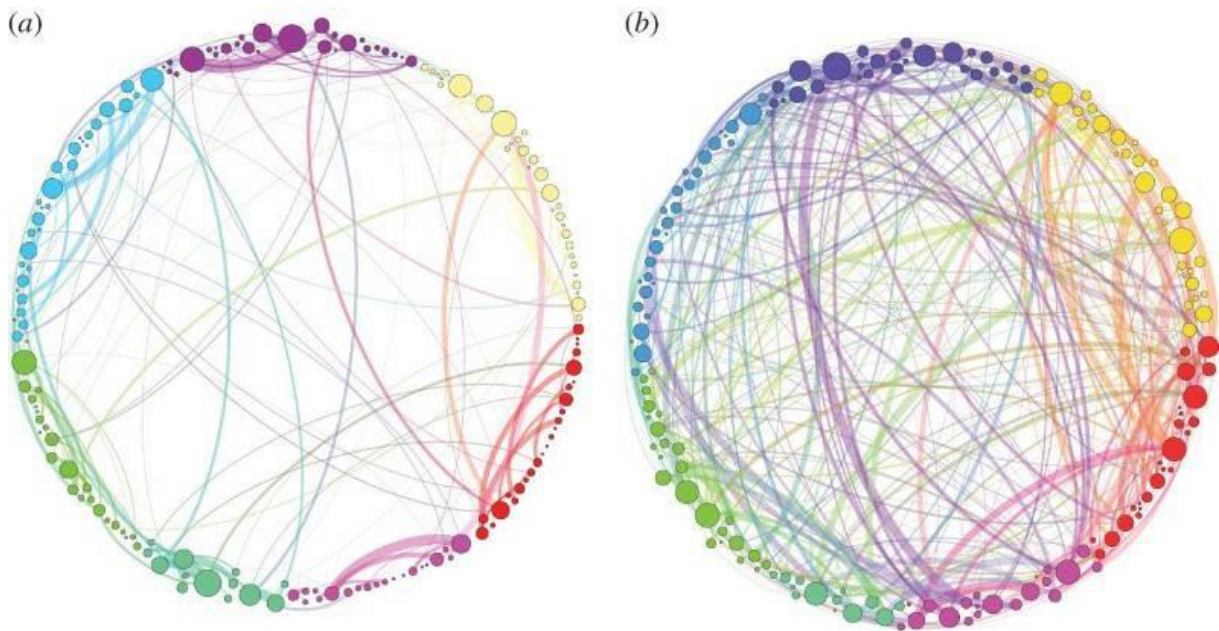

INTERET THERAPEUTIQUE des HALLUCINOGENES Une nouvelle ère de la médecine psychédélique



Connectivité cérébrale fonctionnelle sous a) Placebo et b) Psilocybine*

*(Etude de Petri, Carhart-Harris et Nutt, 2014) (203)

A - Introduction

Comme nous avons pu le constater précédemment, l'histoire entre les substances hallucinogènes et l'Humanité remonte à plusieurs milliers d'années déjà, et selon toute vraisemblance, leur importance dans notre évolution est nettement sous-estimée. Les plantes qui les contiennent font partie intégrante des pharmacopées des cultures dites « primitives », chez qui elles sont non seulement vénérées, mais surtout employées comme remèdes sacrés du corps et de l'esprit.

Cependant, l'intérêt du monde scientifique moderne pour les éventuelles propriétés thérapeutiques de cette classe de molécules ne s'éveilla que tardivement. Et bien que naturellement présentes dans le monde végétal, c'est la découverte accidentelle des propriétés psychotropes d'un dérivé issu de l'hémisynthèse qui les placèrent au premier plan : celles du célèbre acide lysergique diéthylamide, plus connu sous son acronyme « LSD ».

La recherche sur les psychédéliques connaît depuis quelques années un nouvel essor après plus de quarante ans d'absence. La nouvelle génération de chercheurs a, pour la grande majorité, peu entendu parler de cette classe de molécules, si ce n'est en tant que classe pharmacologique subissant les plus stricts contrôles légaux. Les psychédéliques ont pourtant suscité un vif intérêt parmi la communauté scientifique des années cinquante, tant pour leurs effets subjectifs hors du commun que pour leur potentiel médical dans le domaine de la santé mentale.

Dans cette dernière partie, nous retracerons tout d'abord l'histoire entre le monde scientifique moderne et les hallucinogènes classiques, afin de mieux comprendre l'état de la recherche actuelle. Puis, après avoir expliqué selon quelles modalités ils sont employés en médecine, nous détaillerons quelques exemples d'indications pour lesquelles ils soulèvent de nombreux espoirs.

B - La recherche sur les psychédéliques : récit d'un passé mouvementé

1) La goutte de trop !

C'est en 1938 que le chimiste bâlois Albert Hofmann (1906-2008) synthétisa pour la première fois le LSD-25, vingt-cinquième dérivé obtenu à partir des alcaloïdes d'un champignon parasite de certaines céréales, l'Ergot de Seigle (*Claviceps purpurea*). Hofmann travaillait alors sur de nouveaux agents vasoconstricteurs au sein de la firme pharmaceutique suisse Sandoz, sous la direction du professeur Arthur Stoll. A cette époque, et après des tests peu concluants réalisés sur l'animal (aucun effet pharmacologique notable mis à part une certaine agitation), la molécule fut considérée comme dénuée d'intérêt et son étude classée sans suite.

Cinq plus tard, persuadé du potentiel que pouvait avoir sa molécule, Hofmann décida de reprendre les recherches sur ce vingt-cinquième dérivé. Alors qu'il s'attelait à sa purification, il découvrit accidentellement les propriétés psychotropes du LSD, en renversant sur sa main quelques gouttes de la solution liquide qu'il venait de synthétiser, vivant ainsi la première expérience de l'Homme avec ce puissant hallucinogène. Trois jours plus tard, il décida de retenter l'expérience en ingérant intentionnellement une petite dose de son composé dans le but d'en confirmer les effets époustouflants. Pris de fous rires incontrôlables, il quitta le laboratoire à bicyclette pour vivre le « *trip* » le plus célèbre de l'Histoire, en la journée du 16 avril 1943, jour qui sera plus tard baptisé « Bicycle Day » (le jour du vélo) en son honneur. Il décrit cette expérience comme « *un flot ininterrompu d'images fantastiques, de formes extraordinaires, avec des jeux de couleurs kaléidoscopiques très intenses.* » (204)



Figure 19 : Bicycle Day

Les propriétés extraordinaires de modificateur des perceptions et de la conscience rapportées par le chimiste bâlois amenèrent certains chercheurs et thérapeutes à penser que le LSD pourrait être utile en psychiatrie, tout particulièrement aux États-Unis, pays alors traversé par un vif intérêt pour le développement personnel et pour de nouvelles approches psychothérapeutiques. Werner A. Stoll, fils d'Arthur Stoll et psychiatre à la clinique de Zurich, fut le premier à trouver cette substance psychoactive d'un grand intérêt pour le domaine de la psychiatrie en conduisant la toute première étude scientifique utilisant le LSD chez des volontaires sains et chez des patients psychiatriques, qu'il publia en 1947 dans la revue *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. Il mit notamment en évidence la puissance incroyable de ce produit, ne nécessitant qu'une dose de 25 microgrammes pour être pleinement efficace, là où la mescaline nécessitait au moins 250 milligrammes. La firme pharmaceutique Sandoz le commercialisa dans la foulée, sous le nom de Delysid®, et le distribua aux psychiatres et psychologues du monde entier afin qu'ils puissent mener leurs propres essais cliniques.

La mescaline, bien qu'étant la première substance psychédélique isolée et synthétisée de l'Histoire par Heffter et Späth, avait jusque-là suscité un intérêt plus mitigé de la part du milieu médical que le LSD. Cela ne l'empêcha pas de bénéficier de ce nouvel engouement pour la classe pharmacologique du dérivé hémi-synthétique d'Hofmann, tout comme une autre molécule naturelle hallucinogène, la psilocybine. En effet, grâce au travail de collecte et d'identification réalisé par Robert G. Wasson et son ami Roger Heim, la psilocybine fut à son tour isolée et synthétisée par Hofmann en 1958, à partir d'échantillons du champignon *Psilocybe mexicana*. Peu de temps après, elle fut commercialisée par Sandoz sous le nom d'Indocybin® (63). En revanche, la psilocine, molécule réellement bioactive, fut jugée moins intéressante pour la synthèse et la commercialisation, du fait de son instabilité.

2) Des débuts (pourtant) prometteurs ...

Les années cinquante annoncèrent l'âge d'or de la psychopharmacologie et du courant de pensée qui voulait que la biochimie apporte les clefs pour déverrouiller les mystères de l'esprit. A cette époque, les études sur les psychédéliques se déroulaient en parallèle de celles sur les premiers antidépresseurs et antipsychotiques. LSD et apparentés, imipramine, chlorpromazine et même amphétamines et méthamphétamine furent alors étudiés dans les mêmes laboratoires en tant que futurs médicaments psychotropes. Un élan d'enthousiasme se répandit parmi la communauté scientifique sur la possibilité que les substances chimiques puissent révolutionner la psychiatrie, en donnant de nouvelles perspectives dans la compréhension et le traitement des maladies mentales (205).

La recherche sur les psychédéliques comprenait deux axes majeurs :

- Le premier s'intéressait à la recherche fondamentale sur les maladies mentales. Certains chercheurs étudiaient la capacité des psychédéliques (et plus particulièrement du LSD) à produire des « **modèles expérimentaux de psychose** » offrant ainsi de nouveaux outils pour étudier les maladies mentales, en tant qu'agents « **psychotomimétiques** » (qui miment la psychose). Ainsi naquit l'hypothèse que, si une maladie pouvait être créée en prenant une certaine substance, une investigation biochimique révélerait l'origine de cette maladie mentale. La théorie de l'origine biochimique de la schizophrénie, en particulier, fut développée par les chercheurs et psychiatres Humphry Osmond et Abram Hoffer au sein de la grande institution psychiatrique de la ville de Weyburn (Canada). Elle se basa sur leur étude des hallucinogènes et la similarité de leurs effets avec les symptômes précoces de la maladie (délires, hallucinations, modification du comportement etc.) : en effet, Osmond en collaboration avec John Smythies et le chimiste John Harley-Mason avaient auparavant étudié les propriétés de la mescaline, principe actif du cactus peyotl, les menant à la conclusion que la mescaline causait de manière spontanément résolutive des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie chez l'individu sain. Ils découvrirent également la parenté structurale entre la molécule de mescaline et l'adrénaline. Mis ensemble, ces résultats les conduisirent à penser qu'une surproduction d'adrénaline résultant d'un déséquilibre biochimique pouvait avoir lieu chez les patients schizophrènes. La schizophrénie serait donc une sorte d'auto-intoxication par une molécule, chimiquement proche de la mescaline, résultant de cette surproduction d'adrénaline, sorte de « **schizotoxine endogène** » (81). Comme d'autres scientifiques de cette époque, Osmond testa la mescaline sur lui-même, expérience qui renforça chez lui l'idée que le milieu médical avait beaucoup à apprendre de l'état de distorsion des perceptions induit par la mescaline et plus généralement par les psychédéliques : il fut subjugué par leur capacité à suspendre tout sens de la logique et toute notion de réalité, le plongeant dans un état proche de la folie (205). Le concept de psychose modèle induite par les psychédéliques a marqué un tournant important dans la psychopharmacologie moderne, puisqu'il soutenait que les états de conscience étaient associés à des processus chimiques (206).

- Le second axe de recherche étudiait quant à lui les psychédéliques dans le traitement de diverses pathologies. Car les substances hallucinogènes semblaient également posséder des vertus thérapeutiques propres, moins évidentes à expliquer que leurs effets spectaculaires sur la perception. Les individus ayant testé les hallucinogènes, qu'ils soient volontaires sains ou malades, rapportaient fréquemment le vécu d'une profonde introspection, de la réminiscence de souvenirs enfouis, et d'expériences « mystiques » offrant de nouvelles perspectives, de nouveaux buts et une nouvelle vision de soi, du monde et de la vie en générale. En résultaient une amélioration plus ou moins durable de l'humeur, un enrichissement personnel et parfois une remise en question du mode de vie adopté, particulièrement quand celui-ci était néfaste (207). Ces observations amenèrent certains thérapeutes à penser qu'ils pourraient leur servir dans leur pratique et c'est ainsi que l'on testa l'usage des psychédéliques en tant que facilitateurs de psychothérapies (appelées « PAP » pour psychothérapies assistées par psychédéliques) ou comme traitement principal de diverses maladies mentales, avec en tête les addictions et l'alcoolisme (206).

Pendant près de quinze ans, les études sur les psychédéliques ne souffrirent d'aucune interruption et furent le sujet de nombreuses attentes. Les points de recherche allaient de leurs effets physiologiques sur l'animal, leur capacité à ramener l'inconscient dans le champ de la conscience à leur capacité à réduire les récidives chez les prisonniers et à développer spiritualité et créativité artistique... Tout le monde y trouvait son compte : pour les psychanalystes, ces drogues permettaient de libérer des souvenirs enfouis et de révéler les processus inconscients, pathologiques ou non ; pour les psychothérapeutes, elles permettaient au patient d'atteindre un niveau plus élevé de conscience de soi ; pour les psychopharmacologues, les réactions qu'elles provoquaient soutenaient l'idée d'une origine biochimique des maladies mentales ; pour les psychiatres, leurs résultats dans le traitement de l'anxiété, de la dépression et de la dépendance étaient plus qu'encourageants. Beaucoup s'engagèrent également dans la voie de l'auto-expérimentation avec les hallucinogènes. La CIA testa même le LSD comme sérum de vérité sous la direction du psychiatre Ewen Cameron, dans le cadre du projet de contrôle mental baptisé *MK-ultra*. En France, on peut citer les travaux du neuropsychiatre Jean Delay qui les étudia à l'hôpital Saint-Anne à Paris.

Ainsi, de la fin des années quarante jusqu'au milieu des années soixante, on assista à une explosion phénoménale de l'intérêt de la recherche sur les psychédéliques et leurs applications thérapeutiques. De nombreuses études cliniques sur les psychédéliques furent menées à travers le monde, avec plus ou moins de rigueur scientifique et elles furent l'objet de nombreuses publications : pour le seul LSD, 500 articles furent publiés dans la littérature scientifique courant des années cinquante (205). On recense entre 1950 et le milieu des années 1960 plus de 1000 articles scientifiques publiés dans les revues spécialisées aux Etats-Unis et en Europe relatant le traitement par les hallucinogènes de plus de 40 000 patients (208). Des conférences internationales sur les thérapies avec psychédéliques furent tenues et plusieurs dizaine de livres parurent sur le sujet (209).

Ces travaux attestèrent de la sécurité d'emploi des hallucinogènes en psychiatrie clinique, tout en enrichissant la méthodologie de recherche. Même si ces études furent souvent peu rigoureuses, quasi-toutes firent état des effets bénéfiques des hallucinogènes (psilocybine, LSD, mescaline et même MDMA) dans des domaines d'étude variés : dépression sévère, addiction à divers psychotropes, amélioration de la fin de vie des patients terminaux, autisme, sociopathies, névrose obsessionnelle, dysfonction sexuelle, pour ne citer qu'eux (210,211).

Mais, malgré les résultats plus que probants obtenus jusque-là, les autorités américaines et une partie de la communauté scientifique virent d'un mauvais œil l'émergence de ces drogues hallucinogènes. D'autant plus que l'engouement du monde scientifique pour cette classe de molécules ne tarda pas à sortir du cadre médical pour atteindre un plus large public. Et les débordements sociaux qui résultèrent furent malheureusement lourds de conséquences...

3) Débordements et révolution : comment les Hallucinogènes passèrent des laboratoires aux prairies de Woodstock

Le grand public fut d'abord initié aux psychédéliques grâce à l'incroyable expérience de R. G. Wasson et de sa femme Valentina avec les champignons sacrés de la chamane mexicaine Maria Sabina. Le récit de cette aventure fut publié dans le très populaire *LIFE magazine* en 1957. Le français Roger Heim, mycologue et directeur du Muséum national d'Histoire naturelle de Paris, fit lui aussi les grands titres de la presse française et internationale en racontant son expérience avec les champignons sacrés, devenant de ce fait le premier scientifique de renom à les avoir testé sur lui-même (56).

C'est sur cette base qu'en 1959, deux ans après la publication de l'expérience « champignonnesque » de Wasson, Timothy Leary, un professeur de psychologie de la prestigieuse Université d'Harvard (Cambridge, Massachussetts) en fit lui-même l'expérience, alors qu'il séjournait en vacances au Mexique. Son expérience avec les champignons sacrés fut telle, qu'il décida de consacrer le reste de sa carrière à explorer le potentiel de ces substances dans la compréhension de l'esprit humain et de ce que cela pourrait impliquer pour la société. La firme Sandoz, possédant une branche au New Jersey, proposa à Timothy Leary de lui fournir gratuitement autant de psilocybine synthétique qu'il voudrait pour mener à bien ses recherches. C'est ainsi que débuta le « *Harvard Psilocybin Project* » mené par T. Leary et le docteur Richard Alpert dont le but était d'explorer le potentiel de l'expérience psychédélique sur l'expansion de la conscience et son impact dans divers domaines comme le développement artistique, la résolution de problèmes scientifiques ainsi que la diminution des récidives à la sortie des prisons. Pour cela, les effets des psychédéliques (psilocybine puis LSD) étaient étudiés chez des prisonniers (*Concord Prison Project*), des artistes, des religieux (*Good Friday Experiment*) et des étudiants diplômés dans un cadre propice à l'expérience psychédélique, loin de l'atmosphère froide et impersonnelle des cliniques. Il travailla tout particulièrement à l'émergence du sentiment mystique provoqué par les états altérés de conscience des hallucinogènes (56).

Mais là où des scientifiques comme Grof, Stolaroff et Janiger, qui travaillaient déjà depuis des années sur les hallucinogènes, avaient intentionnellement maintenu profil bas quant à leurs travaux, conscients de leur potentiel révolutionnaire et du fait que ces produits n'étaient pas à mettre entre toutes les mains, Timothy Leary ne put se résoudre au silence et choisit de répandre en masse leur utilisation comme un moyen d'ouvrir sa conscience et de se libérer d'un quotidien qu'il jugeait formaté et superficiel. C'est ce qu'il prôna avec sa fameuse doctrine « *turn on, tune in, drop out* » qui signifie littéralement « branche toi, accorde toi et laisse tomber ». Autrement dit : « rejoins le mouvement psychédélique et abandonne l'« *American way of life* » » qu'imposait la société conservatrice américaine. Timothy Leary s'engagea donc dans une véritable campagne de promotion des hallucinogènes auprès des médias locaux puis nationaux sans mesurer réellement l'impact qu'auraient ses paroles sur la jeunesse américaine. Revendiquant l'anéantissement de l'égo pour atteindre un niveau de conscience supérieur provoqué par l'expérience psychédélique, il risquait en réalité de conduire les consommateurs (souvent jeunes et influençables) à une « quête nihiliste et nocive » (75). Il était évident que ce genre de propos allait provoquer le rejet du conservatisme américain, alors majoritaire au pouvoir.

En 1963, Timothy Leary et Richard Alpert furent congédiés d'Harvard, à cause des inquiétudes soulevées par leur méthode peu conventionnelle de mener leurs recherches, par le sensationnalisme entourant les propos de Leary, et par la plainte de nombreux parents d'étudiants à qui on avait distribué des hallucinogènes : Alpert fut notamment accusé d'avoir donné de la psilocybine à un étudiant en dehors du campus. Cette destitution fut largement médiatisée à travers tout le pays, faisant la une de la presse à scandales.

L'attitude incontrôlable de Leary ne manqua pas de discriminer du même coup les autres chercheurs dans ce domaine, déjà suffisamment sujet à controverse. Car la recherche sur les psychédéliques dérangeait, et nombreux sont ceux qui remirent en doute l'objectivité des résultats des études, la rigueur scientifique employée et la neutralité de ceux qui les menaient, surtout quand il s'agissait d'interpréter les résultats. De plus, les dérapages de certains praticiens alimentèrent les réticences des plus hautes instances, certains mélangeant recherches et utilisation récréative, en organisant des soirées à leur domicile où ils partageaient des psychédéliques avec leurs amis. D'autres, peu soucieux d'une quelconque éthique morale ou professionnelle, firent payer des sommes astronomiques à des patients crédules pour des cures psychédéliques, durant lesquelles ils agissaient plus comme des gourous que comme de réels thérapeutes. En 1961, la FDA (Food and Drug Administration) se mit à enquêter sur ces médecins et psychologues californiens qui utilisaient les psychédéliques sans aucune prudence (211).

Mais le milieu scientifique et médical ne fut pas le seul responsable de la déferlante des hallucinogènes dans la société américaine. Le monde artistique contribua lui aussi grandement à leur popularisation en glorifiant leur pouvoir libérateur à travers la création du **mouvement psychédélique**. C'est ainsi que le grand public connut l'expérience psychédélique à travers les écrits d'Aldous Huxley *The doors of perceptions* (1954) et *Heaven and Hell* (1956), récits influencés par ses propres expériences avec la mescaline et le LSD, ou encore grâce au célèbre *Vol au-dessus d'un nid de coucou* (1962) de Ken Kesey. Le psychédéisme envahit aussi la scène musicale avec l'apparition du rock psychédélique représenté par Jimi Hendrix, Jefferson Airplane, the Doors et Pink Floyd pour ne citer qu'eux, tout comme par la pop psychédélique des Beach Boys et des Beatles. Leur chanson « Lucy in the Sky with Diamonds » est d'ailleurs mondialement connue comme étant une référence discrète à l'expérience psychédélique (bien que niée par John Lennon). Même des stars du cinéma comme Cary Grant se pressèrent dans les cliniques huppées de Californie pour se faire traiter au LSD ! Écrivains, acteurs, artistes et autres rebelles culturels firent la promotion d'une utilisation sauvage et donc dangereuse de ces substances. C'est ainsi que les psychédéliques devinrent malgré eux le symbole de la révolution culturelle des sixties.

De ce fait, la consommation récréative des hallucinogènes, avec en tête le très populaire LSD, commença à se diffuser à travers les États-Unis. L'« acide » sortit des laboratoires pour se répandre dans les pelouses des campus universitaires et les parcs de San Francisco, berceau du mouvement hippie. Inspirés par les écrits d'Huxley et les discours de T. Leary, des millions de personnes (environ cinq millions rien qu'aux États-Unis) se lancèrent dans l'auto-expérimentation avec les hallucinogènes, pour la plupart issus des laboratoires clandestins et vendus sur le marché noir. Conséquence, de plus en plus d'américains se retrouvèrent aux urgences à la suite de *bad trip*, pour des troubles psychologiques (anxiété, panique, psychose) ou des blessures causées sous leur influence.

La contre-culture des années soixante se répandit et inquiéta de plus en plus les autorités américaines. Dans la confusion générale, Le LSD fut rattaché tout à la fois au mouvement révolutionnaire des hippies qui l'utilisèrent comme véritable cheval de bataille, à l'anticonformisme, aux protestations contre la guerre au Vietnam, aux manifestations raciales, aux émeutes étudiantes ainsi qu'aux rassemblements musicaux pacifistes.

Dès lors, compte-tenu de tous ces dérapages, on assista à une véritable campagne de diabolisation et de criminalisation du LSD (et des hallucinogènes en général), orchestrée par le gouvernement et la société américaine bienpensante. La presse se mit à rapporter quasi-quotidiennement des mauvaises réactions ou des accidents comme des cas de défenestration de personnes sous LSD qui pensaient pouvoir voler, ou encore de meurtres et suicides commis sous l'emprise de la drogue. Peu à peu, l'Amérique puritaine prit conscience de la dangerosité de l'utilisation des drogues hallucinogènes en dehors de tout encadrement, et le LSD prit la place centrale d'une « panique morale » concernant la consommation des drogues. Une partie du corps médical ne tarda pas à suivre, en imputant au LSD des dommages chromosomiques, des anomalies fœtales et des déficiences potentielles de la mémoire (205), aujourd'hui réfutés.

En 1966, Sandoz stoppa volontairement la distribution de ses psychédéliques du fait de « *la réaction inattendue du public* ». Pendant les deux années qui suivirent, quelques chercheurs réussirent à obtenir l'approbation gouvernementale pour une utilisation clinique des psychédéliques mais les financements devinrent difficiles à trouver. Puis en 1968, sous la pression du département américain de la Justice, quasi-toutes les études scientifiques cessèrent, et, dès lors, la recherche sur les psychédéliques fut perçue non seulement comme dangereuse, mais surtout immorale et non-scientifique. Les investigateurs qui avaient eu le malheur de les étudier subirent une véritable marginalisation professionnelle. Finalement, le LSD et les autres hallucinogènes furent placés dans la catégorie la plus hautement restrictive du *Controlled Substances Act* de 1970 (loi américaine relative aux substances placées sous contrôle), le tableau 1 (« *Schedule I* »), où sont classées les substances les plus dangereuses, c'est-à-dire à fort potentiel d'abus, faible sécurité d'emploi même sous supervision médicale et sans aucun intérêt thérapeutique reconnu (63).

Les gouvernements fédéraux des Etats-Unis, du Canada mais aussi les Pays-Bas, la France et la Grande-Bretagne interdirent l'usage des psychédéliques sans réelle concertation avec le milieu scientifique. Ironiquement, alors que ce placement signa la fin de la recherche clinique sur les hallucinogènes et leur potentiel médical, il n'empêcha pas pour autant l'usage illicite du LSD à des fins récréatives, alimentant de ce fait le commerce parallèle, et ne protégea nullement les consommateurs crédules désireux d'expérimenter de nouvelles sensations (208). Les questions méthodologiques et les espoirs thérapeutiques soulevés par les expérimentations de cette première vague de recherche furent noyés dans un amalgame de panique sociétale, de sensationnalisme journalistique et de peurs sociopolitiques.

C'est ainsi que les hallucinogènes furent jetés aux oubliettes sans réelle raison scientifique, ce qui engendra une pause de plus de vingt ans dans l'étude de cette classe de molécules.

4) 1990 : La reprise de la recherche psychédélique

On peut résumer l'échec de la première vague de recherche sur les psychédéliques à deux raisons majeures : la première est d'ordre culturelle avec l'assimilation des psychédéliques à des facteurs de désordre social ; la seconde est d'ordre scientifique puisque la majorité des études conduites à cette époque ne suivait pas le modèle d'essai clinique contrôlé et randomisé aujourd'hui communément admis, et manquait d'une période de suivi convenable. De plus, une part importante des publications ne consistait qu'à rapporter des cas anecdotiques de faible valeur pour les standards de la recherche contemporaine. Le manque cruel de rigueur méthodologique voire éthique de certaines études conduites à cette époque fut responsable de la discréditation des psychédéliques dans le domaine de la santé mentale (205).

Le renouveau de la recherche médicale sur les psychédéliques fut permis par l'opiniâtreté d'un scientifique américain au début des années 90, le docteur Rick Strassman, qui n'hésita pas à passer plusieurs années dans les méandres administratifs du gouvernement américain pour obtenir l'autorisation de conduire la première expérimentation humaine avec un psychédélique depuis leur interdiction en 1970, ainsi que son financement. Au sein de l'Université du Nouveau-Mexique, il put donc évaluer les effets physiologiques chez l'Humain de la DMT, seul hallucinogène endogène connu, et mettre au point le questionnaire d'évaluation des effets subjectifs dénommé « *Hallucinogen Rating Scale* », couramment employé dans les études actuelles sur les psychédéliques. Depuis, l'intérêt de la recherche dans ce domaine ne cesse de croître, aux Etats-Unis comme en Europe, où ils sont étudiés pour leur potentiel thérapeutique mais aussi dans le but de développer les connaissances sur leur mécanisme d'action biomoléculaire et sur ce que cela pourrait nous apprendre sur le fonctionnement de notre cerveau. Qui plus est, le développement des techniques de cartographie cérébrale avec en particulier la neuroimagerie fonctionnelle, l'enrichissement des preuves concernant leur innocuité, ainsi que les avancées permises par les études réalisées chez l'animal ont largement contribué à ce nouvel élan, replaçant enfin ces substances au centre de questionnements scientifiques plutôt qu'idéologiques.

Etant toujours classés dans le tableau 1 du *Controlled Substances Act*, tout chercheur voulant développer un essai clinique sur les hallucinogènes classiques aux Etats-Unis rencontre non seulement des difficultés d'ordre administratif, soit l'obtention de l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) et d'un permis spéciale du service de police fédérale ou *Drug Enforcement Administration* (DEA), mais aussi d'ordre financier, puisque la quasi-totalité des études présentées ci-après sont financées par des organismes privés et non par les instances gouvernementales. Pour ces raisons, les premières études de cette nouvelle vague de recherche ont mis de un an et demi à trois ans avant de pouvoir débiter (65).

Depuis les années 1980, de nouvelles organisations non gouvernementales ont donc vu le jour un peu partout dans le monde, dans le but de promouvoir la recherche sur ces agents, comme aux Etats-Unis avec la « Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies » (MAPS), le « Heffter Research Institute » et le « Council on Spiritual Practices », mais aussi en Europe avec la fondation Beckley en Angleterre, la Société psychédélique russe et l'Association suisse pour la thérapie psycholytique (SAePT). Elles soutiennent entre autre études précliniques sur le LSD, la psilocybine, l'ayahuasca, l'ibogaïne et la MDMA, et ont déjà permis la publication d'études cliniques de phase 2 aux résultats prometteurs, en attendant la fin de nouvelles études, sur leur intérêt dans le traitement de divers troubles : anxiété, dépression, accompagnement de fin de vie, alcoolisme et autres toxicomanies, trouble obsessionnel compulsif, etc... (212)

La France, quant à elle, bien qu'étant un pays où la consommation de psychotropes est particulièrement élevée, semble malheureusement peu disposée à creuser la question de leur éventuelle utilité scientifique, et rares sont les personnes qui ont entendu parler des psychédéliques pour d'autres raisons que celles prônées par les hippies à leur époque.

« Les psychédéliques furent considérés comme les outils d'exploration de l'esprit humain les plus prometteurs que la psychologie ait jamais connus. Bien des esprits les plus brillants dans leur domaine s'engagèrent avec enthousiasme dans cette nouvelle direction. Notre société moderne, mais aussi notre psychiatrie moderne, n'était cependant pas prête à accepter et à intégrer le changement radical de paradigme, de conception du monde et de la réalité impliqué par l'expérience psychédélique ».

Olivier Chambon, *La médecine psychédélique : le pouvoir thérapeutique des hallucinogènes* (2009) (212)

C - Les espoirs soulevés par la recherche actuelle en médecine psychédélique

Consciente que les hallucinogènes ne sont ni des panacées ni des substances dangereuses dénuées d'intérêt, la nouvelle vague de chercheurs psychédéliques a à cœur de développer les connaissances dans ce domaine unique de la médecine, en se basant sur les découvertes faites dans les années soixante. S'appuyant sur des méthodologies expérimentales modernes et bénéficiant du concours de technologies de plus en plus pointues, ils ont appris des erreurs du passé et travaillent à la réhabilitation de ces « outils de l'esprit » dans le monde de la santé mentale. Dans ce dernier point d'étude, nous verrons d'abord comment sont employés les hallucinogènes en médecine, puis nous développerons certaines applications qui intéressent actuellement la recherche psychédélique.

1) Hallucinogènes et Psychothérapie

Les substances hallucinogènes ne sont en rien des traitements conventionnels. Du fait de leurs effets si particuliers sur la conscience et des indications pour lesquelles elles sont utilisées, on les emploie généralement en association à une psychothérapie. Ainsi, de la fin des années quarante jusqu'au milieu des années soixante, il y eut de nombreuses publications sur des patients ayant pris part à ce que l'on appelle une « **psychothérapie assistée par psychédélique** » (PAP). Elles furent le sujet de nombreuses conférences nationales et internationales, dont celle de l'Association Américaine de Psychologie de 1951, ainsi que de plusieurs ouvrages parus à cette époque. En quoi consistent ces psychothérapies et sur quelles bases reposent-elles ?

a) Les bases de la Psychothérapie Assistée par Psychédélique

Dans les cultures préindustrielles, on utilise depuis longtemps les hallucinogènes pour faciliter la guérison de pathologies psychologiques et psychosomatiques, le plus souvent dans le cadre de croyances mystico-religieuses et de pratiques ritualisées dont on ne peut négliger l'importance thérapeutique. C'est tout l'enjeu de la cure chamannique, durant laquelle des plantes sacrées sont employées à la fois par le chamane pour connaître et comprendre l'origine du mal, et par le patient pour guérir. C'est en se basant sur les récits d'individus ayant bénéficié de ces pratiques de guérison que les scientifiques des années cinquante comprirent l'intérêt que pourraient avoir les psychédéliques en psychothérapie : certains relataient en effet de profondes modifications émotionnelles et psychologiques après leur prise d'hallucinogènes, une diminution des sentiments « négatifs » comme la culpabilité et l'anxiété, au profit de sentiments plus positifs, comme une plus grande tolérance envers soi et les autres, ainsi qu'une sensibilité accrue au monde (210).

Contrairement aux médicaments employés jusqu'à présent en psychiatrie, qui visent principalement à tranquilliser et à apaiser la souffrance émotionnelle, les molécules psychédéliques, elles, forcent l'individu qui en consomme à entrer en contact avec des facettes difficiles de son être, tout en faisant resurgir des souvenirs profondément enfouis dans l'inconscient, mais néanmoins ancrés dans la personnalité du sujet. Ceux-ci peuvent avoir des répercussions importantes dans la vie consciente, notamment dans l'installation de comportements névrotiques et de difficultés relationnelles. Ne cherchant pas à « endormir » ces conflits internes, les substances psychédéliques permettent au contraire aux psychothérapeutes d'amener le patient dans un nouvel état de conscience où la dynamique émotionnelle et névrotique peut être révélée (205). Cette mise à nu des conflits internes grâce aux psychédéliques est vécue plus intensément par le patient que lors d'une psychothérapie conventionnelle, les rendant plus facilement reconnaissables et accessibles à la psychothérapie.

La suggestibilité du patient au thérapeute est également accrue, autorisant une écoute approfondie, un impact plus fort des propos du thérapeute, et de ce fait un meilleur travail sur soi. Le travail d'intégration réalisé par le patient avec l'aide du psychothérapeute reste néanmoins primordial : la substance psychédélique ne sert que de catalyseur et ne dispense pas le sujet d'une participation active à sa thérapie. C'est pourquoi le psychiatre Olivier Chambon qualifie la psychothérapie assistée par psychédélique « *d'hybride entre la pharmacothérapie et la psychothérapie* » (50).

Grinspoon et Bakalar, chercheurs de la première vague, avertissaient déjà à leur époque qu'il ne faut pas considérer les hallucinogènes et les PAPs de la même manière que, par exemple, une prescription de lithium ou de phénothiazines, car ce ne sont en rien des chimiothérapies conventionnelles (210). Pour eux, catalyser le processus psychothérapeutique au moyen des psychédéliques permettait concrètement de :

- Faciliter la production de souvenirs, de fantasmes et d'idées.
- Diagnostiquer le problème.
- Renforcer l'alliance thérapeutique entre le psychothérapeute et le patient.

Deux types de psychothérapie assistée par psychédélique furent étudiées à cette époque (208) :

- La thérapie *psycholytique*, explorant la « psychodynamique inconsciente ».
- La thérapie *psychédélique*, utilisant les répercussions bénéfiques de l'« expérience mystique ».

b) Thérapie psycholytique versus thérapie psychédélique

Ces deux modèles de thérapie psychédélique utilisent les hallucinogènes pour atteindre un soulagement des symptômes et des changements durables au niveau de la personnalité et du comportement des sujets, bien qu'elles mettent l'accent sur des processus différents pour atteindre les effets thérapeutiques (64).

L'approche dite « **psycholytique** » (pour « relâchement » ou « ouverture » de l'esprit) emploie les substances psychédéliques en association à une **thérapie psychanalytique traditionnelle** dans le but de faciliter l'exploration de l'inconscient du patient en abaissant ses défenses, ses « barrières » psychiques. En effet, les états modifiés de conscience produits par la substance hallucinogène autorisent un meilleur accès au matériel psychique inconscient, permettant d'activer et de catalyser le processus psychanalytique (63). Cette approche fut principalement expérimentée dans le traitement des névroses, des troubles psychosomatiques et des troubles de la personnalité en utilisant le LSD, la mescaline et la psilocybine comme adjuvant d'une psychothérapie déjà en cours. Ici, l'idée est d'explorer en profondeur son monde intérieur grâce à des **prises répétées** de doses **faibles** ou **moyennes** d'hallucinogènes au cours des séances de psychothérapie, afin de voir et de mieux comprendre les mécanismes psychiques mis en place tout au long de la vie, parfois depuis la plus petite enfance, à l'origine des troubles affectifs et comportementaux que la thérapie tente de soigner. Pour le psychiatre O. Chambon, prendre conscience de cette dynamique émotionnelle et de ses patterns comportementaux névrotiques amène à la résolution des conflits intérieurs mis à nu par le psychédélique, facilite la réélaboration du matériel psychique refoulé et permet un certain « *nettoyage psychologique* ». Albert Hofmann parle aussi d'une diminution voire d'une abolition de la barrière Toi-Moi, ce qui facilite la relation avec le psychothérapeute, et rend le patient plus disponible et plus réceptif à la psychothérapie (50). L'association psychédélique-psychothérapie permettrait donc un travail facilité, plus approfondi et ayant des répercussions à plus long terme qu'une thérapie conventionnelle. Les psychanalystes européens furent les principaux à explorer cette voie, en totale adéquation avec la conception psychanalytique freudienne du traitement des troubles psychologiques, grâce à la libération des souvenirs refoulés et au retour de mécanismes inconscients dans la sphère consciente.

L'approche dite « **psychédélique** » (pour « manifestation » de l'esprit), plutôt que de mettre l'accent sur la résolution des conflits de la petite enfance ou des expériences traumatiques, s'intéresse elle à l'expérience mystique obtenue avec une forte dose de psychédélique, et surtout aux retombées psychologiques et comportementales qu'elle peut avoir sur l'individu (213). Elle fut utilisée en particulier chez les patients alcooliques, toxicomanes et même dans le cadre de la réhabilitation de criminels. Elle implique généralement des séances de préparation sans psychédélique, précédant une session au cours de laquelle le patient ingère **une forte dose** de psychédélique dans le but de provoquer une intense réaction (qualifiée d'expérience « psychédélique », « mystique » ou encore en anglais de « *peak experience* » c'est-à-dire apogée de l'expérience) qui sera travaillée dans les séances suivantes. Tout est fait pour provoquer l'émergence d'une expérience profonde : l'environnement, l'encadrement par l'équipe de soin et le déroulement de la session : de la musique est passée dans les oreilles du patient alors qu'il est allongé, les yeux bandés, pour favoriser le voyage intérieur. Durant les entretiens suivants, le thérapeute et le patient explore la signification du matériel psychique qui a émergé, qu'il appartienne au domaine personnel (souvenirs de la naissance ou de la vie intra-utérine par exemple) ou transpersonnel (expérience d'une autre réalité qui amène le sujet au-delà de ses limites personnelles, au-delà de l'ego). Le psychiatre tchèque Stanislav Grof, chercheur psychédélique emblématique de la première vague, est aussi l'un des pionniers de la psychologie périnatale et transpersonnelle, qu'il a développé alors qu'il travaillait sur les hallucinogènes à Prague. Pour lui, la substance hallucinogène représente « *un amplificateur ou un catalyseur puissant et non spécifique des processus biochimiques et physiologiques du cerveau* » (48). Le but ici est une restructuration plus profonde de l'être, un rétablissement de la personnalité du sujet permis par d'importants changements psychologiques (50). La véritable expérience psychédélique peut amener l'individu qui la vit à revoir complètement sa conception du monde et de la réalité, son rapport aux autres et vis-à-vis de son propre vécu, et parfois même, transcender ses conceptions existentielles. En résultent alors des changements significatifs dans sa manière habituelle de penser (les « patterns » de pensée), dans ses réponses émotionnelles et dans son comportement (64). Cette démarche, présentant des caractéristiques plus proches de la religion ou du mysticisme (et en particulier très proche du chamanisme) est un modèle thérapeutique nouveau et sans précédent dans le domaine de la santé mentale. La forte dose de psychédélique utilisée donne accès à de nouvelles dimensions de la conscience, remarquablement proche des états mystiques ou des phénomènes de conversion religieuse, caractérisés par des sentiments d'unité, de joie extatique et d'un sens renouvelé du sacré (63). Dans ce modèle de thérapie, ce sont les répercussions bénéfiques des états modifiés de conscience eux-mêmes qui sont exploités.

En pratique, durant les années cinquante et soixante, de nombreuses variations, combinaisons et applications spécifiques de ces deux modèles de thérapie furent adoptées (210).

c) Les PAPs actuellement

En 2006, Griffiths et ses collaborateurs réalisèrent une étude sur l'impact de la prise orale d'une forte dose de psilocybine (30 mg/kg) chez 36 adultes n'ayant jamais pris d'hallucinogènes, mais pratiquant régulièrement des activités spirituelles ou religieuses. Le suivi à 2 mois puis à 14 mois amenèrent aux conclusions suivantes (139,140) :

- prise dans les bonnes conditions, la psilocybine à forte dose est capable d'occasionner des expériences similaires aux expériences de type « mystique » survenant spontanément chez certaines personnes. Le suivi à 14 mois permet de conclure que 58% des participants ont rempli les critères d'une expérience mystique complète.
- Plus de la moitié des participants estiment que leur expérience avec la psilocybine fait partie des expériences les plus significatives personnellement et/ou spirituellement de leur vie.
- Enfin, 64% des participants ont indiqué que cette expérience avec la psilocybine avait permis d'améliorer leur bien être quotidien et leur satisfaction générale concernant leur vie après 14 mois.

Les résultats de cette étude corroborent l'hypothèse à l'origine de la psychothérapie psychédélique : en affirmant tout d'abord que les hallucinogènes classiques sont capables de provoquer des expériences de type mystique ayant une profonde signification personnelle voire spirituelle pour ceux qui la vivent, et en montrant ensuite que le vécu de cette expérience mystique entraîne des répercussions bénéfiques dans le bien-être global des participants. Dans une nouvelle étude réalisée en 2011, Griffiths et ses collaborateurs approfondissent ce dernier point chez 18 adultes lors d'une étude dose-effet employant plusieurs doses de psilocybine. Leur conclusion est que pour les doses les plus fortes (20 et 30 mg/kg), l'expérience mystique occasionnée entraîne des effets positifs durables (suivi à 14 mois) sur l'attitude, l'humeur et le comportement (214).

En 2012, l'équipe du docteur Carhart-Harris entreprit de vérifier quant à elle l'hypothèse voulant que les hallucinogènes facilitent l'accès aux souvenirs personnels et aux émotions enfouies, hypothèse à la base du modèle de thérapie psycholytique. Pour cela, ils réalisèrent une étude croisée contrôlée contre placebo chez dix volontaires (« croisée » ou « cross-over » signifiant que chaque participant reçoit à la fois la substance étudiée et la substance placebo, au cours de deux sessions différentes dans le but d'établir un comparatif). À l'aide de la technique d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), ils comparèrent les réponses neuronales et les réponses subjectives de chaque participant à des souvenirs autobiographiques positifs (provoqués par 15 indices mémoriels autobiographiques) sous psilocybine et sous placebo (les deux sessions étant séparées d'environ une semaine). Au cours des sessions, les participants voyaient chaque indice pendant 6 secondes, puis fermaient leurs yeux pendant 16 secondes durant lesquelles ils devaient revivre le souvenir. Pour l'analyse des résultats de l'IRMf, cette phase de remémoration fut scindée en deux phases (précoce et tardive) de 8 secondes. Concernant les réponses subjectives, les souvenirs furent jugés plus frappants, plus visuels, plus positifs et chargés d'émotion sous psilocybine que sous placebo par les participants. Concernant les réponses neuronales, une activation importante des régions limbique et striatale durant la phase précoce de remémoration fut notée pour le placebo comme pour la psilocybine, ainsi qu'une forte activation du cortex préfrontal médian durant la phase tardive. Mais des activations supplémentaires au niveau des **régions sensorielles corticales** (en particulier **visuelle**, mais aussi auditive et somatosensorielle) furent relevées sous psilocybine durant la phase tardive de remémoration. Le fait que ces fonctions sensorielles soient activées par la psilocybine (alors qu'elles sont désactivées sous placebo) est important et pourrait expliquer pourquoi les souvenirs sont ressentis de manière plus vive et semblent plus réels sous l'emprise des psychédéliques. Enfin, une corrélation positive fut notée entre la vivacité des souvenirs positifs ressentie lors des sessions et le bien-être des participants lors du suivi. Pour les auteurs de l'étude, le fait que la psilocybine améliore la remémoration de souvenirs autobiographiques sous-tend son intérêt en psychothérapie, soit pour faciliter l'accès aux souvenirs traumatiques, soit pour inverser les tendances cognitives négatives (notamment chez les dépressifs) en rendant les souvenirs positifs plus forts et plus marquants (215).

Ces nouvelles preuves obtenues en employant les méthodes standards de la recherche actuelle (contrôlée et/ou en double aveugle) et la neuroimagerie confirment les observations parfois empiriques de la précédente vague de recherche.

Avec le regain d'intérêt de la recherche médicale sur les psychédéliques, plusieurs études travaillent actuellement sur ces psychothérapies assistées par « psychédélique au sens large » : concernant les thérapies psycholytiques, la tendance actuelle veut en effet que les hallucinogènes classiques soient quelque peu délaissés au profit des « non-classiques ».

Ainsi, sont aussi employés au cours de PAPs :

- l'entactogène/empathogène MDMA (ecstasy), en particulier dans le traitement du syndrome de stress post-traumatique (principalement en Israël, Suisse, Etats-Unis, Espagne). La MDMA a en effet montré un potentiel thérapeutique similaire aux psychédéliques pour diminuer les défenses mentales des patients et aider le processus psychothérapeutique (208).
- l'anesthésique dissociatif kétamine dans le traitement des dépressions sévères et réfractaires aux traitements conventionnels. *Via* un mécanisme d'action dépendant du glutamate, elle offre de nouvelles perspectives dans le traitement des dépressions et la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques (54).

A noter que ces deux molécules, bien qu'étant tout aussi sujettes à une consommation abusive à des fins récréatives, ne subissent pourtant pas les mêmes contraintes législatives que les hallucinogènes classiques, expliquant en partie le nombre plus important d'études cliniques les concernant.

D'autres expérimentations, parrainées par des organismes non gouvernementaux, la MAPS et le Heffter Research Institute principalement, étudient les bénéfices des PAPs utilisant les hallucinogènes classiques (LSD, psilocybine, Ayahuasca) cette fois-ci sur le modèle de thérapie psychédélique, dans le traitement de plusieurs pathologies, dont les principales sont détaillées ci-après.

2) Hallucinogènes, dépression et anxiété

On estime à près de 500 millions le nombre de personnes souffrant de dépression à travers le monde, plus de trois millions rien qu'en France. Cette maladie mentale, aux conséquences délétères multiples, connaît le suicide comme sa plus grave et irrémédiable complication, engendrant pas moins d'un million de morts par an de par le monde. Malgré les avancées réalisées dans le traitement des troubles mentaux durant les soixante dernières années, le taux de suicide, lui, n'a pas diminué de manière significative sur cette période. De plus, on estime que 20 à 25% des dépressions se révèlent difficiles à traiter, laissant à penser que de nouvelles pistes thérapeutiques, innovantes et surtout efficaces, sont plus que nécessaires dans ce domaine. La médecine psychédélique pourrait bien apporter ce nouveau souffle, dans la manière d'appréhender et de traiter ce que Baudelaire nomma poétiquement en son temps le *Spleen* (216).

Cliniquement, la dépression traduit une souffrance personnelle intense et chronique, une détresse psychologique qui augmente à la fois la morbidité et la mortalité des personnes touchées. Son étiologie est inconnue mais plusieurs théories suggèrent une implication de facteurs biologiques. Parmi ces théories, l'**hypothèse monoaminergique** est celle sur laquelle se base la pharmacologie des médicaments leaders du marché : selon elle, les symptômes de la dépression seraient le résultat d'un déséquilibre des concentrations cérébrales en sérotonine, dopamine et noradrénaline. Le système sérotoninergique en particulier, est impliqué dans les troubles anxieux et dépressifs et constitue la cible préférentielle de la plupart des antidépresseurs existant : Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (enzyme responsable du catabolisme de la sérotonine) principalement (150). Sachant que les psychédéliques classiques agissent principalement *via* le système sérotoninergique et qu'ils modifient son fonctionnement d'une manière tout à fait singulière, il paraît tout naturel de les étudier dans cette indication (53).

a) Bases neurobiologiques et épidémiologiques

En plus de faciliter le processus psychothérapeutique et d'offrir une expérience mystico-spirituelle pouvant changer la façon d'appréhender le monde et la vie, les récentes découvertes réalisées dans le domaine de la neurobiologie des hallucinogènes classiques sont en faveur d'une action antidépressive intrinsèque de ces molécules *via* des **processus adaptatifs neurobiologiques**.

Selon un système complexe reliant les noyaux du raphé, l'hippocampe, le système limbique et le cortex préfrontal, les récepteurs sérotoninergiques sont impliqués dans de nombreuses voies de communication neuronale permettant de répondre aux facteurs de stress environnementaux. Ainsi, de manière simplifiée :

- les récepteurs 5HT_{1A} joueraient un rôle dans le développement de la tolérance ou de la résistance au stress chronique. Une dysfonction dans ces circuits serait impliquée dans la dépression.
- Les récepteurs 5HT_{1A} et 5HT_{2A} seraient impliqués dans un circuit permettant d'inhiber la réponse de « combat ou fuite » en réaction au stress. Une incapacité à inhiber cette réponse serait liée aux attaques de panique.
- Une dysfonction d'autres circuits neuronaux impliquant les récepteurs 5HT_{2A/2C} et 5HT₃ serait impliquée dans le développement de troubles anxieux.

Comme nous l'avons vu dans la partie II, l'activité mais aussi l'expression de ces différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques sont modulées par les hallucinogènes classiques, en tant qu'agonistes 5HT_{1A/2A/2C} (53). A travers ce mécanisme pharmacologique, les psychédéliques agiraient bénéfiquement dans la dépression, et ce à quatre niveaux.

Premièrement, l'activation des récepteurs 5HT_{2A} ne provoque pas seulement les spectaculaires effets subjectifs des hallucinogènes, mais pourrait bien aussi conduire à des **adaptions neuroplastiques** dans un vaste réseau reliant le cortex préfrontal au système limbique. De telles adaptations, en particulier la régulation négative des récepteurs 5-HT_{2A} préfrontaux observée chez le rat après plusieurs prises de LSD, pourraient sous-tendre une partie des effets thérapeutiques des hallucinogènes dans le traitement des dépressions, de l'anxiété et même des douleurs chroniques. Cela est d'autant plus probable qu'une augmentation de la densité de ces récepteurs 5HT_{2A} au niveau du cortex préfrontal est retrouvée chez les patients souffrant de dépression majeure. Elle serait le signe d'une transmission sérotoninergique dysfonctionnelle. Cette densité en récepteur 5HT_{2A} est réduite après un traitement chronique par antidépresseurs. Cette réduction coïncidant avec le début de l'efficacité thérapeutique au niveau clinique, c'est-à-dire l'amélioration de l'humeur. La régulation négative des 5HT_{2A} par les psychédéliques pourrait à son tour normaliser l'hyperactivité limbique que l'on retrouve dans les troubles affectifs. Des études chez la souris et le rat ont montré une corrélation similaire entre la densité de ces récepteurs et l'anxiété. Chez l'Homme, la densité des récepteurs fronto-limbiques 5HT_{2A} est également corrélée à l'anxiété et à la réponse face au stress. Pour le professeur de neuropsychopharmacologie du département de psychiatrie de l'université de Zurich, Franz X. Vollenweider et son associé Michael Komater, plusieurs études sur le sujet convergent pour indiquer que **la régulation négative des récepteurs préfrontaux 5HT_{2A} par les hallucinogènes classiques** expliquent en partie leurs effets bénéfiques sur la dépression et l'anxiété (54).

Le fait que la densité de ces mêmes récepteurs préfrontaux soit corrélée à la réponse chez l'animal aux stimuli brefs de « douleur phasique » suggère un rôle des récepteurs 5HT_{2A} dans l'évaluation cognitive des expériences douloureuses. Comme nous le verrons par la suite, plusieurs études réalisées dans les années soixante ont montré que le LSD réduisait à la fois l'anxiété et la douleur chez les patients atteints de cancer. Ensemble, ces données mettent même en avant un nouveau potentiel thérapeutique possible des hallucinogènes pour les patients souffrant de douleurs chroniques (54).

Deuxièmement, chez la personne dépressive, on observe une neuroplasticité diminuée, facteur relié aux désordres affectifs et au risque suicidaire. Elle se traduit par une expression diminuée de facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou BDNF (pour *Brain Derived Neurotropic Factor*), protéine endogène impliquée dans les symptômes dépressifs. Les hallucinogènes, en activant les récepteurs 5HT_{2A}, provoquent une stimulation secondaire de la transmission glutamatergique corticale (traduite par une augmentation de la concentration de glutamate corticale). En résulterait une **augmentation de l'expression du BDNF à l'origine d'adaptations neuroplastiques** (53,216,217).

Troisièmement, lors de troubles affectifs, on observe une augmentation de l'activité et de la connectivité de ce que l'on appelle le « réseau du mode défaut » ou DMN (pour *Default Mode Network*). Il s'agit d'un ensemble de régions cérébrales traduisant l'activité cérébrale lorsque le cerveau est au repos. Ce réseau est impliqué dans l'introspection, les états méditatifs, les songes, l'imagination et autres errances de l'esprit. Une hyperactivité du DMN favorise le phénomène de rumination et le pessimisme, caractéristiques chez les dépressifs, et qui constituent des phénomènes autoréférentiels particulièrement difficiles à désamorcer. Elle traduit une certaine rigidité, fixité cognitive. Grâce à la neuroimagerie, on sait que les hallucinogènes classiques **normalisent l'activité du DMN, entraînant une diminution de cette rigidité cognitive** (66,188,216). Une étude récente a d'ailleurs montré qu'une forte dose de psilocybine engendrait une augmentation de l'ouverture d'esprit pouvant durer plus d'un an après la prise (218). Ce trait de caractère étant relié à une certaine flexibilité de l'esprit. L'ouverture d'esprit fait d'ailleurs partie des facteurs jugés protecteurs vis-à-vis du risque suicidaire.

Enfin quatrièmement, de nouvelles études suggèrent une **diminution des marqueurs de l'inflammation du système nerveux central** par la prise d'hallucinogènes classiques (216). Cette activité anti-inflammatoire pourrait, elle aussi, participer au traitement de la dépression et des pulsions suicidaires, puisque des découvertes récentes soutiennent une implication du phénomène inflammatoire dans certaines dépressions (219).

Etant donné les difficultés réglementaires relatives à la conduite d'un essai clinique avec les psychédéliques, les études de population (sous forme de sondage) représentent une manière intéressante de juger l'impact de leur consommation sur la santé mentale. Leurs avantages sont multiples : large échantillon de population, critères d'inclusion/exclusion faibles, conditions de vie réelles, entre autre. En 2015, une étude évalua de cette manière le lien entre la **consommation régulière** de psychédéliques classiques (DMT, LSD, psilocybine, mescaline, Ayahuasca, Peyote, San Pedro) et la **détresse psychologique** auprès de 190 000 adultes américains. Les résultats furent en faveur d'une influence positive des hallucinogènes classiques dans la souffrance psychologique puisque leur utilisation était associée à :

- Une probabilité réduite de 19% de détresse psychologique survenant au cours des mois passés.
- Une probabilité réduite de 14% de pensée suicidaire survenant au cours de l'année passée.
- Une probabilité réduite de 29% de planification d'un suicide au cours de l'année passée.
- Une probabilité réduite de 36% de tentative de suicide au cours de l'année passée.

A l'opposé, la consommation d'autres substances illicites est associée à une probabilité accrue de détresse psychologique et de risque suicidaire. Les psychédéliques, hormis leur effet antidépresseur intrinsèque supposé, pourraient agir favorablement sur ce risque suicidaire en modulant également d'autres facteurs précipitants, comme les désordres affectifs, les comportements impulsifs/agressifs et le mésusage de substances psychotropes (216). Cette étude apporte donc un argument supplémentaire appuyant leur candidature en tant que potentiels antidépresseurs.

b) L'Ayahuasca, un concentré de bonheur ?

Concernant la dépression et l'anxiété, le cas de l'Ayahuasca est particulièrement intéressant et ce pour plusieurs raisons : dans leur analyse systématique de la littérature scientifique concernant les éventuelles propriétés antidépressive et anxiolytique du breuvage amazonien, l'équipe de Rafael dos Santos de l'Université de São Paulo (Brésil) ont rassemblé les preuves issues d'études réalisées chez l'Homme et chez l'animal de vingt-une publications triées sur le volet.

Leurs résultats sont les suivants :

- Les études réalisées chez le rat montrent une action antidépressive et anxiolytique de l'Ayahuasca.
- Les études observationnelles réalisées ces vingt dernières années chez les consommateurs réguliers d'Ayahuasca ont non seulement montré l'absence de troubles neurologiques et psychiatriques associée à des fonctions cognitives normales (voire améliorées), mais aussi et surtout une diminution des troubles psychologiques. Et notamment une diminution des symptômes anxieux et dépressifs. Sa consommation régulière révèle même chez ces individus un bien-être et une spiritualité accrus. A savoir qu'il a été démontré que la spiritualité était un facteur protecteur contre le risque suicidaire.
- La prise d'Ayahuasca est associée à une diminution de l'hyperactivité du réseau du mode défaut (DMN), diminuant de ce fait le phénomène de rumination présent chez les dépressifs.

Concernant les alcaloïdes qui composent le breuvage :

- L'administration de DMT (molécule réellement hallucinogène du breuvage) à des volontaires sains suggère que cette tryptamine possède des propriétés anxiolytiques propres (procurant un profond sentiment de relaxation et de bonne humeur).
- Les études réalisées chez le rat montrent une action antidépressive et anxiolytique des β -carbolines présentes dans le breuvage (THH, harmine et harmaline). Cela s'explique en partie par leur **action inhibitrice de la monoamine oxydase A (MAO-A)** provoquant une augmentation de la concentration cérébrale de sérotonine.
- L'harmine posséderait également une action antidépressive indépendante de son activité MAO-A, médiée par la régulation de l'homéostasie énergétique cellulaire, du stress oxydatif et des fonctions mitochondriales. Une modulation du facteur neurotrophique BDNF, protéine endogène impliquée dans la neuroplasticité et les symptômes dépressifs est également mentionnée.
- Enfin, harmine, harmaline et THH présentent une faible affinité pour les récepteurs GABA-A (aussi appelés récepteurs aux benzodiazépines), impliqués dans la réduction de l'anxiété.
- La THH agirait aussi comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Les études chez l'Homme et l'animal sous-tendent que l'Ayahuasca et ses alcaloïdes exercent un effet antidépresseur et anxiolytique probablement médié par leur action agoniste sur les récepteurs 5HT_{1A/2A/2C}. Comme nous l'avons vu, ces récepteurs sont impliqués dans le traitement émotionnel, la régulation des niveaux cérébraux de BDNF, et sont associés à une action anti-inflammatoire. Une activité agoniste sur ces récepteurs est associée à une diminution des symptômes dépressifs et anxieux, et une augmentation de la bonne humeur.

La pharmacologie des alcaloïdes de l'Ayahuasca, avec en particulier cette activité d'agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques et leur activité inhibitrice sur l'enzyme MAO-A, associée aux preuves obtenues en laboratoire et récoltées sur le terrain, autorisent donc les chercheurs à penser que l'Ayahuasca pourrait être utile dans le traitement de la dépression chez l'humain (220).

C'est sur ces bases qu'une récente étude a été réalisée par l'équipe de Flávia de L. Osório dans une unité d'hospitalisation psychiatrique. Dans cet essai ouvert préliminaire (*ouvert* signifiant que le patient et l'investigateur connaissent l'appartenance au groupe et donc la substance consommée) six volontaires vivant un épisode dépressif allant de modéré à sévère furent sélectionnés. L'objectif était avant tout d'évaluer les effets d'une seule dose d'Ayahuasca chez les patients présentant un diagnostic de dépression, afin de déterminer si la boisson produisait chez eux un effet antidépresseur immédiat. Une réduction statistiquement significative fut enregistrée pour les suivis se déroulant au jour 1, 7 et 21.

Cette réduction alla jusqu'à 82% dans les scores mesurant la dépression de plusieurs échelles d'évaluation : l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAM-D), celle de Montgomery et Åsberg (MADRS) et l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique mesurant l'anxiété et la dépression (BPRS). La consommation d'Ayahuasca n'a pas provoqué d'épisode maniaque ou hypomaniaque chez les patients présentant un trouble de l'humeur, le seul effet indésirable notable ressenti par la moitié des participants ne fut que le vomissement, apportant une preuve de la sécurité d'emploi de l'Ayahuasca chez les dépressifs, limitée cependant par le petit nombre de participants à l'étude. Les auteurs conclurent que l'Ayahuasca présente une activité antidépressive aigue significative et « *plutôt impressionnante* ». Cet effet antidépresseur consécutif à **une seule prise** apparaît **immédiatement** et **dure plusieurs jours**, avec un profil d'effet similaire quelle que soit la sévérité de l'épisode dépressif en cours. Ceci est d'autant plus prometteur quand on sait que les médicaments antidépresseurs actuels mettent en moyenne deux semaines avant d'obtenir des répercussions cliniques. Cet essai ouvert ne permet pas de tirer de réelles conclusions étant données les sévères limitations méthodologiques (petite taille de l'échantillon, absence de placebo et de groupe contrôle), mais engage à de nouvelles expérimentations avec le breuvage amazonien (188).

Sachant que harmine, harmaline et THH n'ont pas fait preuve de leur propriété hallucinogène, mais qu'ils sont de puissants inhibiteurs naturels, sélectifs, réversibles et compétitifs de la MAO-A, et que le THH agit en plus comme inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, cela fait d'eux des pistes particulièrement intéressantes dans l'élaboration de nouveaux traitements de la dépression. Comparés au breuvage, ils seraient en effet dépourvus des contraintes liées à l'expérience hallucinogène.

c) Les hallucinogènes sacrés contre le Spleen

Parmi les hallucinogènes classiques, la psilocybine soulève tout particulièrement des espoirs concernant la dépression : dans une autre publication sur le lien des psychédéliques avec la détresse psychologique et le suicide, Hendricks et ses collaborateurs évaluèrent en particulier la psilocybine. Leur conclusion est que parmi les hallucinogènes classiques, la psilocybine serait associée aux meilleurs résultats concernant la planification et les pensées suicidaires comparée à une poly-consommation d'hallucinogènes classiques (psilocybine associée aux autres psychédéliques). Elle serait aussi meilleure dans la diminution de la détresse psychologique, comparée cette fois aux autres psychédéliques sans la psilocybine. Elle présenterait donc le meilleur potentiel thérapeutique en plus du meilleur profil de sécurité (221).

Tout dernièrement, le neuroscientifique Carhart-Harris et son équipe ont réalisé la première étude ouverte de faisabilité concernant la psilocybine dans le traitement de la dépression chronique résistante aux traitements. Six hommes et six femmes présentant une dépression chronique modérée à très sévère depuis en moyenne 18 ans furent enrôlés après une sélection appropriée. On leur administra deux doses de psilocybine, de 10 puis 25 mg, à une semaine d'intervalle, dans un environnement thérapeutique favorable. Un soutien psychologique fut apporté avant, pendant et après chaque session. Le suivi à une semaine montra une amélioration nette des symptômes dépressifs chez tous les participants, et même une rémission complète pour huit d'entre eux. Le suivi à trois mois confirma la réduction des symptômes dépressifs ainsi que la rémission complète chez cinq des participants. La psilocybine fut bien tolérée, aucune réaction grave ou inattendue ne se produisit, attestant de sa sécurité d'emploi chez ce type de malades. Des améliorations marquées et durables dans l'anxiété et l'anhédonie (incapacité à ressentir des émotions positives) furent également notées. Une fois encore, il semblerait que les hallucinogènes classiques ne nécessitent que quelques prises pour être efficace immédiatement, là où les traitements actuels nécessitent une prise quotidienne pour être efficace au bout de plusieurs semaines. Cette étude de faisabilité constitue donc une base suffisante pour conduire une nouvelle étude, cette fois contrôlée et randomisée, de plus large ampleur (222). Mais quand on sait que les auteurs ont mis 32 mois pour avoir l'autorisation de réaliser cette expérimentation, il semble malheureusement qu'une telle étude n'est pas prête de voir le jour...

3) Hallucinogènes et patients en phase terminale

Une application clinique découlant directement de ce potentiel antidépresseur et anxiolytique des psychédéliques est l'accompagnement des patients en fin de vie. Car comprendre que son existence est sur le point de finir est une source d'angoisse terrible chez les patients atteints de maladie incurable ou en phase terminale. Cette angoisse existentielle se traduit généralement par une profonde dépression et une colère qui mènent à l'isolement, diminuant d'autant plus la durée et la qualité de vie de ces patients que le fait la maladie elle-même. Les soins palliatifs destinés aux patients en fin de vie tentent de réduire au maximum les maux physiques découlant de la maladie. Mais les outils thérapeutiques visant à combattre la détresse, l'anxiété, la colère ou encore la dépression face à l'attente d'une mort certaine restent peu nombreux et ne procurent qu'une aide limitée, laissant les équipes de soin, les familles et les malades dans un désarroi difficilement supportable.

Le lien entre les Enthéogènes et la Mort est un des fondements de la culture chamanique. L'hallucinogène est vu à cette occasion comme une sorte de « véhicule funeste » emprunté par le chamane et l'âme du défunt pour assurer son passage dans l'au-delà. Grâce à l'expérience psychédélique, les chamanes sont jugés capables de voyager de notre monde à celui des esprits, d'apaiser l'âme effrayée et torturée du mourant tout en facilitant son passage dans le monde-autre. Ainsi, l'expérience hallucinogène transforme la Mort en rien de plus qu'une simple étape de la Vie, rétablissant une certaine continuité entre ces deux pôles, et transcende cette peur ontique, inhérent à tout être humain. Peut-être alors pouvons-nous envisager que cette même expérience psychédélique et les sentiments mystiques qu'elle inspire seraient aptes à soulager les patients terminaux. L'approche psychothérapeutique des patients en fin de vie met d'ailleurs en avant le rôle déterminant de la Spiritualité comme rempart face à la souffrance émotionnelle et existentielle d'une telle situation (138).

C'est dans cette optique que le célèbre écrivain et co-créateur du terme « psychédélique », Aldous Huxley, hypnotisa sa femme sur son lit de mort en 1955, alors qu'elle était atteinte d'un cancer. Selon lui, l'expérience extatique permettant d'atteindre des niveaux de conscience différents faciliterait l'expérience de la mort. Dans une lettre adressée au psychiatre et chercheur psychédélique Humphry Osmond datant de février 1958, il fit part de son idée de donner à des patients cancéreux du LSD « *dans l'espoir de faire de la mort un processus plus spirituel et moins strictement physiologique* ». Il poussera même cette idée jusqu'à l'auto-expérimentation en demandant à sa seconde épouse de lui administrer dans les dernières heures de sa vie 100 microgrammes de LSD, afin de faciliter le vécu de sa propre mort d'un cancer en 1963.

La première personne à avoir publiquement suggéré une utilité des hallucinogènes dans les traitements de fin de vie n'est autre que Valentina Pavlovna Wasson, après avoir été, elle et son mari, les premiers occidentaux ayant pris part à une cérémonie chamanique mazatèque des champignons sacrés. Dans une interview donnée au magazine américain *This Week* en 1957, elle avança en effet que si le principe actif des champignons hallucinogènes pouvait être isolé, synthétisé et étudié, une des applications médicales se trouverait dans le traitement de l'anxiété liée aux maladies terminales associées à des douleurs sévères.

L'étude pionnière qui traita de l'intérêt des psychédéliques dans les maladies terminales fut celle menée en 1964 par Kast et Collins, sur 50 individus souffrant de douleurs physiques sévères (cancers, gangrènes des jambes ou des pieds, zona). Ils s'intéressaient alors au pouvoir **analgésique** du LSD chez ces patients, en le comparant à deux autres analgésiques connus : la dihydromorphine et la mépéridine. Leur conclusion fut que le LSD possédait une profonde action analgésique (au moins comparable à celle des opiacés), qui se prolongeait au-delà des effets aigus subjectifs psychologiques. Plus intéressant encore, chez certains patients, cet effet analgésique était accompagné d'une nouvelle façon d'appréhender leur maladie : ils présentaient une certaine indifférence face à la gravité de leur situation, parlant librement de leur mort imminente, comme soulagés du poids de la peur.

Cet effet bénéfique sur leur état psychologique et leur nouvelle attitude face à la mort duraient plus longtemps que l'effet analgésique (223). De nouvelles études permirent à Kast de conclure que l'effet bénéfique du LSD chez les patients mourants résultait en une amélioration de l'adaptation psychologique face à leur situation, les rendant plus réceptifs à leur famille et à leur environnement, tout en augmentant leur capacité à apprécier la vie de tous les jours (224). Deux mécanismes de l'expérience psychédélique furent avancés : premièrement la réduction de la cognition anticipative de la Mort et l'augmentation de la vie sensorielle immédiate ; deuxièmement la perte des barrières de l'égo, offrant la possibilité de se soustraire au caractère inévitable de cette condition (206).

D'autres recherches prometteuses de ce genre furent menées dans les années soixante en particulier par les chercheurs du Spring Grove State Hospital dans le Maryland, dont le psychiatre tchèque Stanislav Grof et ses collaborateurs (1973), Pahnke et ses collaborateurs (1969, 1970) et Kurland (1985). Ils montrèrent une amélioration de l'humeur, une diminution de l'anxiété et de la peur de mourir ainsi qu'une diminution de la quantité de médicaments analgésiques consommés chez environ deux tiers des patients atteints de cancers en phase terminal ayant reçu du LSD (48,225). Les patients qui avaient vécu des expériences mystiques profondes en tiraient encore plus de bénéfices (226). Ainsi, plus de 200 patients cancéreux se virent administrer des hallucinogènes classiques courant des années 1960 à 1970 avec comme effet global une amélioration de leur qualité de vie (227). Malgré des résultats encourageants, les études furent stoppées net lors du classement des hallucinogènes dans le tableau 1 de la loi sur les substances contrôlées de 1970.

Il a fallu attendre 35 ans pour qu'une nouvelle étude sur le sujet voit le jour. On la doit à l'équipe du professeur Charles Grob de l'institut de recherche biomédicale du Centre médical Harbor-UCLA et au financement de l'organisation à but non lucratif pour la recherche sur les psychédéliques : le Heffter Research Institute. Cette étude pilote conduite de juin 2004 à mai 2008 avait comme objectifs de déterminer la sécurité d'emploi de la psilocybine chez des patients atteints de cancers à un stade avancé, et son efficacité dans le traitement de l'anxiété liée à leur maladie, et de la détresse psychologique associée à une crise existentielle survenant au cours des maladies terminales. Pour cela, ils menèrent une étude en double aveugle contrôlée contre placebo sur douze sujets répondant aux critères DSM-IV de trouble aigu anxieux, trouble anxieux généralisé, trouble anxieux lié à un cancer, ou d'un trouble d'adaptation avec anxiété. Elle se déroulait dans un environnement plaisant et confortable, et comprenait une réunion préalable d'explications, de préparation et de rencontre avec l'équipe médicale de recherche puis deux sessions de traitement expérimental espacées de plusieurs semaines : une avec le placebo (250 mg de niacine) et l'autre avec une dose moyenne de psilocybine (0,2 mg/kg de poids corporel). Pour chaque session, ni le patient ni l'équipe médicale ne savaient s'il recevrait le placebo ou l'agent actif (étude en double aveugle). Pendant les sessions, les participants étaient encouragés à s'allonger sur le lit, mettre un bandeau sur les yeux et de la musique présélectionnée dans les oreilles afin de favoriser le voyage intérieur, chaque sujet étant sous son propre contrôle. Les résultats obtenus furent en adéquation avec ceux des recherches antérieures avec le LSD : il n'y eut durant la session aucun effet adverse cliniquement significatif avec la psilocybine. Ce qui corrobore les autres données cliniques attestant de la sécurité physiologique et psychologique de l'emploi d'une dose modérée de psilocybine dans un environnement adapté chez des personnes prudemment sélectionnées. En ce qui concerne l'efficacité, une réduction significative de l'anxiété (mesurée grâce au questionnaire « State-Trait Anxiety Inventory ») fut notée à 1 et 3 mois après la session avec la psilocybine, ainsi qu'une amélioration significative de l'humeur 6 mois après la session (mesurée grâce au questionnaire « Beck Depression Inventory »). Certains patients rapportèrent une diminution de la peur concernant leur mort imminente (227). Le docteur Charles Grob expliqua à propos de l'expérience vécue par ses patients :

« Beaucoup de nos sujets sont passés par une sorte d'examen autobiographique de leur vie, étudiant les différentes facettes de leur vie, avant la maladie et pendant leur maladie, et ont souvent rapporté un sentiment de continuité, qui était devenu quelque peu perturbé. » (228)

Les auteurs conclurent sur la faisabilité et la sécurité de l'administration de psilocybine à des patients cancéreux en phase terminale, ainsi que sur les résultats montrant une tendance positive dans l'amélioration de l'anxiété et de l'humeur chez ces personnes (229). L'expérience d'un état libéré de l'égo et de la transcendance de l'existence physique permises par les hallucinogènes conduirait ainsi à l'abolition de la peur liée à la Mort (206).

Comme nous l'avons vu, l'étude récente menée par Griffiths et ses collaborateurs avec la psilocybine a montré que l'expérience de type mystique avait des répercussions psychologiques bénéfiques à long terme sur l'humeur et le comportement, en plus d'une signifiante spirituelle et personnelle pour ceux qui la vivent (214). Un argument de plus en faveur de l'emploi de la psilocybine (ou d'autres hallucinogènes classiques) dans le traitement de l'anxiété et de la dépression liée à une maladie incurable.

En Suisse, une nouvelle étude financée par la MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) et publiée en 2014, montra des résultats similaires avec la psychothérapie assistée par le LSD : l'équipe du docteur Peter Gasser testa la sécurité d'emploi et l'efficacité du LSD dans le traitement de l'anxiété chez douze personnes atteintes de maladies menaçant le pronostic vital. Cette étude en double aveugle randomisée et contrôlée contre placebo actif comprenait des séances de psychothérapie simple supplémentées de deux séances de psychothérapie assistée par LSD à un intervalle de deux à trois semaines. Sur les douze participants, onze n'avaient jamais testé le LSD. Le groupe expérimental de huit personnes recevait 200 µg de LSD au cours de ces séances (dose modérée), et le groupe contrôle de quatre personnes recevait 20 µg de LSD, cette faible dose permettant de produire les effets typiques du LSD de manière modérée avec une courte durée mais ne permettant pas de faciliter le processus thérapeutique (placebo actif). Les résultats attestèrent de la sécurité d'emploi au cours des 22 sessions de psychothérapie assistée par LSD, avec aucun événement adverse grave relaté (en particulier, pas de *bad trip* ni de *flashbacks*). Comme avec la psilocybine, il ressort une tendance positive et durable dans le traitement de l'anxiété avec une diminution significative de l'anxiété maintenue à 12 mois (230).

Plusieurs études sont actuellement en cours, particulièrement aux Etats-Unis, dont :

- Une étude menée par le docteur Stephen Ross, concernant la psilocybine dans le traitement de l'anxiété chez les personnes cancéreuses à un stade avancé, avec le même paradigme que celle du docteur Grob mais avec cette fois une dose plus élevée (0,3 mg/kg) à l'université de New York. Les patients suivront 9 mois de psychothérapie en plus de la prise d'hallucinogène.
- Une autre menée par Roland Griffiths à l'université Johns Hopkins sur 44 patients cancéreux qui recevront de la psilocybine au cours de deux sessions de psychothérapie. Cette étude s'intéresse tout particulièrement aux expériences mystiques, spirituelles et personnelles engendrées par la psilocybine comme moyen d'apaisement chez les personnes en détresse psychologique à la suite de leur diagnostic de cancer. Le *Johns Hopkins Psilocybin Research Project* vient d'achever le recrutement des participants et prévoit une nouvelle étude en 2016.

Les détails de ces études sont disponibles sur le site du Heffter Research Institute ([www. Heffter.org](http://www.Heffter.org)). Leurs résultats ne sont pas encore publiés, mais le docteur Nichols témoigne de manière informelle :

« ces études rapportent des résultats remarquables en terme d'efficacité, sans précédent dans le traitement de la détresse psychosociale lié au cancer, toute thérapie conventionnelle actuelle confondue. » (52)

Les chercheurs dans cet aspect primordial de la médecine qu'est l'accompagnement en fin de vie s'accordent pour dire que ces effets positifs ne viennent pas des composés eux-mêmes, mais plutôt de **l'épiphanie spirituelle** qu'ils produisent. Ainsi des résultats similaires peuvent être obtenus par tout moyen, pharmacologique ou non, d'atteindre cet état transcendantal (méditation, prière, etc...) (228). On peut souligner dans le cadre de cette thèse que c'est ainsi que le chamane accompagnent les malades et les mourants depuis des millénaires : en utilisant des niveaux de conscience et de spiritualité normalement non atteints dans la vie quotidienne, avec ou sans l'aide des hallucinogènes.

4) Hallucinogènes, Alcoolisme, et autres toxicomanies

En France, comme partout dans le monde, les addictions constituent un problème de santé publique majeur, ayant des répercussions tant au niveau social, humain et médical, que sanitaire et économique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'usage nocif de l'alcool est à lui seul responsable de 3,3 millions de décès chaque année dans le monde (soit 5,9% des décès) et le tabac de près de 6 millions de décès par an. Les dépendants aux drogues illicites ou à l'alcool sont stigmatisés et blâmés par une société qui oublie bien trop souvent qu'ils ont pour la plupart été victimes de circonstances psychosociales défavorables et/ou d'évènement traumatique, et surtout, que ce sont avant tout des malades ayant besoin d'aide. Les stratégies thérapeutiques actuelles, qu'elles soient pharmacologiques (méthadone, buprénorphine etc...) ou comportementales, ne sont que peu efficaces, et il est malheureusement rare qu'une abstinence stable et définitive soit atteinte (231). La dépendance est une maladie chronique particulièrement difficile à traiter car à multiples facettes, puisqu'elle parasite chaque aspect du quotidien du toxicomane. Ainsi, elle englobe à la fois des désordres psychologiques et physiologiques tout comme des difficultés sociales, relationnelles, financières et légales. Il semblerait pourtant, selon de nombreux témoignages d'anciens toxicomanes, qu'une alternative soit possible, qui n'est autre que les hallucinogènes.

a) Hallucinogènes et *Delirium tremens*

Le premier emploi des psychédéliques dans le traitement des dépendances eut lieu dans les années 50, alors que la firme pharmaceutique Sandoz distribuait aux psychiatres du monde entier du LSD-25 pour leur recherche. C'est ainsi qu'en 1953, le psychiatre britannique Humphry Osmond, co-inventeur du terme psychédélique, et son collaborateur Abram Hoffer, eurent l'idée d'employer le LSD dans le traitement de l'alcoolisme alors qu'ils travaillaient au Weyburn Mental Hospital de la province de Saskatchewan, Canada. Ils basèrent leur recherche sur l'idée que **les effets vécus sous LSD se rapprochaient des symptômes du *Delirium tremens*** décrits par les patients alcooliques. Le *Delirium tremens* est une complication neurologique sévère liée au syndrome de sevrage alcoolique, comprenant notamment cauchemars, agitation, confusion, hallucination, fièvre et tachycardie. Selon leurs précédentes observations sur les patients alcooliques, cette expérience terrifiante et accablante était susceptible d'engendrer un tournant décisif dans leur dépendance. Son vécu par les personnes alcooliques favorisait la demande d'aide et renforçait par la suite leur volonté de rester sobre. Comme le LSD était capable d'induire cliniquement un état proche de cette psychose organique, mais d'une manière contrôlable, spontanément réversible et sans provoquer de dommage physique, il pouvait donc s'avérer utile dans le traitement des addictions.

Mais contre toute attente, Osmond et Hoffer s'aperçurent que c'était en réalité le vécu d'une **expérience de type mystique** au cours des sessions LSD qui donnait les meilleurs résultats, plutôt que la ressemblance des effets avec un quelconque état psychotique. Ainsi, le traitement de l'alcoolisme par le LSD devint, dans cet hôpital, un protocole reconnu. H. Osmond administra même du LSD à Bill Wilson, le fondateur des Alcooliques Anonymes, qui reconnut la LSD-thérapie comme bénéfique dans le traitement de l'alcoolisme (231).

C'est d'ailleurs suite à cette découverte, qu'Osmond et Hoffer développèrent la technique de thérapie dite « psychédélique » utilisant, comme nous l'avons vu, des doses élevées de LSD (150-300 µg) dans le but d'atteindre des états modifiés de conscience très intenses, à caractère religieux ou spirituel, aussi appelés expérience mystique.

La toxicomanie fut une des premières indications thérapeutiques des hallucinogènes et une des plus développées à cette époque. De nombreuses recherches furent conduites sur les éventuels bénéfices de la psychothérapie assistée par le LSD ou par la mescaline dans le traitement de l'alcoolisme (48). Ces études furent malheureusement menées avec plus ou moins de rigueur scientifique, et dans des conditions extrêmement différentes, sans forcément tenir compte de l'importance cruciale du « set and setting ». Par exemple, pour une de ces études, les patients étaient ligotés au lit, ce qui n'est pas forcément la meilleure approche pour favoriser une expérience positive, et encore moins de type mystique. Il en ressort une extrême variabilité des résultats des études de la première vague de recherche. Mangini conclut après une étude approfondie des publications de cette époque :

« Malgré la confusion entourant l'efficacité du traitement par LSD, occasionnée par les limitations des études précédentes, la possibilité que le LSD puisse être utile dans le traitement de l'alcoolisme reste attirante. Beaucoup de déductions possibles des découvertes faites lors de la recherche passée avec le LSD furent laissées inexplorées, et de nombreux aspects des données récoltées restent encore non évalués. » (232)

Dans un souci de rendre ces résultats plus homogènes et plus clairs, Krebs et Johansen réalisèrent en 2012 une méta-analyse des essais cliniques des années 50 à 70. A cet effet, ils retinrent 6 études randomisées contrôlées éligibles par des critères modernes, représentant 536 patients ayant pris part à une thérapie assistée par LSD pour traiter leur alcoolisme. Leur analyse conclut qu'une seule dose de LSD avait un effet bénéfique significatif dans le traitement de l'alcoolisme à court (2-3 mois) et moyen terme (6 mois) mais non-significatif au-delà de 12 mois après le traitement. A la date de premier suivi, 59% des patients « LSD » connurent une amélioration de leur alcoolisme contre 38% des patients « contrôles » (63). Ces résultats prometteurs ouvrent donc la voie pour de nouvelles études (233).

b) Ce que nous enseignent les études de terrain sur l'usage rituel des Hallucinogènes

Cette méta-analyse suggérant un potentiel thérapeutique des psychédéliques dans la dépendance est corroborée par les différents témoignages et études observationnelles réalisés au sein des églises synchrétiques utilisant de manière légale les hallucinogènes. Ces structures les emploient dans un cadre ritualisé, avec une dimension spirituelle ou religieuse, créant un soutien communautaire à des personnes souvent déracinées culturellement et profondément isolées. C'est notamment le cas du Peyotl au sein de la Native American Church et de l'Ayahuasca au sein des Eglises synchrétiques União do Vegetal et Santo Daim (61).

Albaugh et Anderson (1974) mirent tout d'abord en évidence un effet bénéfique du Peyote utilisé comme sacrement au sein de la Native American Church dans le traitement de l'alcoolisme chez les Natifs américains. Cette église proposait un programme de traitement avec de l'ergothérapie associée à une thérapie « culturelle », incluant la participation aux offices de la NAC durant lesquels le Peyotl était ingéré. Ainsi le cactus, pris dans ces conditions, facilitait chez l'alcoolique l'expression cathartique et augmentait sa suggestibilité amenant aux changements comportementaux nécessaires à sa guérison. Les auteurs ne proposèrent pas la cure peyotique comme un traitement applicable à l'alcoolisme en général mais reconnurent son intérêt dans le problème spécifique de l'alcoolisme au sein de ces minorités (111). Jilek caractérise cet effet bénéfique comme provenant de l'altération de la conscience induit par le cactus sacré mais souligne qu'il peut être apporté par d'autres techniques d'altération de la conscience (chant, danse, privation de sommeil, etc.) (234).

L'appartenance à une communauté, qui plus est qui interdit la consommation d'alcool, les différentes modalités de soutien psychothérapeutique qu'elle apporte (par exemple la présence d'un guide appelé « road men » équivalent d'un chamane, les techniques de réduction d'égo et d'actualisation de soi, de responsabilisation, les groupe de parole, etc.) et la réappropriation identitaire et culturelle qu'elle permet en font un système de santé efficace chez les Natifs. Ceci qui explique pourquoi ce programme est actuellement remboursé par les services de santé américain (U.S. Indian Health Service) (61).

L'*Hoasca project*, de son côté, fut une des premières études à fournir des données scientifiques concernant les effets psychopharmacologiques et physiologiques de l'Ayahuasca, données récoltées auprès de 15 membres de l'église brésilienne União do Vegetal sélectionnés au hasard. Cette étude internationale suggéra non seulement que l'utilisation à long terme du breuvage sacré se traduisait par des changements positifs dans le comportement et le style de vie chez ses participants, mais également, et cela était inattendu, que leur appartenance à cette église leur avait permis de surmonter leur problème d'abus de substances (alcool ou autres) et de comportement autodestructeur (199). Cette étude posa donc l'hypothèse d'un effet « anti-addictif » de l'Ayahuasca pris dans un contexte religieux. Dans ces communautés religieuses sud-américaines, comme dans la NAC, la consommation d'alcool ou de drogues (cocaïne et héroïne en particulier) est prohibée, au profit de la prise régulière et encadrée des plantes sacrées. Des cérémonies y sont d'ailleurs conduites dans le but spécifique de traiter la dépendance.

Appuyant cette hypothèse, une étude réalisée en 2008 par l'équipe du docteur Halpern rapporta les témoignages positifs de 32 membres de l'Eglise Santo Daim consommant régulièrement de l'Ayahuasca au cours de cérémonies. Dans leurs histoires personnelles, vingt-quatre d'entre eux remplissaient les critères de dépendance ou d'abus de drogue et/ou d'alcool. Vingt-deux d'entre eux étaient en rémission totale au moment de l'étude, et les cinq membres ayant un passé de dépendance à l'alcool expliquèrent que leur implication dans cette église fut le tournant décisif de leur guérison (235).

En 2010, Fábregas et ses collègues menèrent eux aussi une étude observationnelle sur 56 membres appartenant aux églises synchrétiques brésiliennes consommant l'Ayahuasca. Ils évaluèrent chez eux la sévérité de l'addiction (mesurée par l'Index de Sévérité de l'addiction ou ASI) et découvrirent que :

- leurs scores sur la consommation d'alcool étaient plus faibles que le groupe contrôle (ne consommant pas d'Ayahuasca de manière ritualisée dans une communauté religieuse),
- leur consommation de drogues psychoactives (autres qu'Ayahuasca et Cannabis) des trente derniers jours était nulle, malgré une utilisation régulière de ces drogues antérieure à leur entrée dans l'église,
- et enfin, que la consommation religieuse d'Ayahuasca n'était pas associée aux problèmes psychosociaux que l'on constate habituellement avec les drogues illicites (236).

Ainsi, d'une manière générale, les études ethnographiques et transversales menées au sein de ces différentes communautés religieuses ont rapporté des taux faibles d'addiction parmi les membres, une abstinence durable chez les anciens toxicomanes, et aucune preuve d'effets adverses psychologiques ou cognitifs de la prise au long cours du Peyote et de l'Ayahuasca. Quand on connaît les ravages que font alcool et autres drogues chez les Natifs américains, tout comme la pâte de cocaïne et la cocaïne en Amérique du Sud, cela renforce l'importance de telles observations. Elles suggèrent donc un effet bénéfique sur l'addiction de la prise sacrée des psychédéliques dans un environnement religieux (64). Une étude a même montré que la participation à ces églises avait un effet préventif dans la consommation d'alcool chez les adolescents et ne poussait pas à la consommation d'autres drogues (237).

c) Takiwasi : un exemple moderne de communauté thérapeutique d'inspiration chamanique

L'Ayahuasca, mais aussi l'iboga (hallucinogène sacré de la religion Bwiti), sont d'ores et déjà utilisés pour traiter les addictions dans des centres de retraite et des programmes de traitement en Amérique latine et dans les caraïbes.

Le centre *Takiwasi* (« la maison qui chante » en Quechua), pionnier en la matière, en est un exemple parlant, et particulièrement intéressant dans le cadre de cette thèse. Fondée il y a plus de vingt ans par le psychiatre français Jacques Mabit à Tarapoto au Pérou, cette « communauté thérapeutique » a pour vocation de traiter les dépendances aux drogues grâce à la prise d'Ayahuasca. Elle s'intéresse en particulier à la dépendance à la pâte-base de cocaïne (produit intermédiaire entre la feuille de coca et la cocaïne synthétique) qui décime la population pauvre de cette région. L'équipe thérapeutique, formée de psychiatres, psychologues et anthropologues français et péruviens, propose un programme de traitement de neuf mois très complet associant des prises de plantes et des cures issues de la médecine traditionnelle amazonienne (purges, diètes, etc.), des rituels d'inspiration chamanique avec prise d'Ayahuasca (session en groupe guidée et nocturne), à des techniques psychothérapeutiques occidentales modernes (psychologie transpersonnelle, comportementale à visée sociale etc.). La médecine traditionnelle y joue un rôle clef, et ce, à trois niveaux : organique, psychologique et spirituel.

- La première phase du programme (un peu plus de deux mois) traite l'individu au niveau **organique** en se basant principalement sur une « détoxification physique » : période d'isolation, utilisation de plantes purgatives, rituels et chants, thérapie par la musique, massages, saunas, consommation de thés, etc... Une retraite dans la jungle amazonienne est organisée au cours de laquelle l'individu suit un programme individuel de traitement à base de plantes en fonction de sa personnalité et du but thérapeutique. Cette retraite, proche d'une initiation, est dirigée par un guérisseur traditionnel qui établit et surveille le régime. Le but de cette phase est double : prendre en charge les symptômes de sevrage et autres problèmes liés à la dépendance tout en préparant l'individu à recevoir l'Ayahuasca. Les rituels sont accompagnés de chants, et de la fumée de tabac est soufflée sur le corps du malade afin de rééquilibrer les niveaux énergétiques et d'apaiser les tensions liées au sevrage.
- La deuxième phase traite le toxicomane à un niveau plus **psychologique** en s'attaquant aux dynamiques émotionnelles délétères qui ont amené à la toxicomanie. C'est là que commence la thérapie assistée par l'Ayahuasca. Tout comme dans la tradition chamanique, l'Ayahuasca est vu comme une entité enseignante et sacrée, qui va permettre au toxicomane de devenir son propre guérisseur, en lui faisant découvrir la cause de ses problèmes au travers des visions marquantes et souvent effrayantes qu'elle produit. Il est primordial qu'il prenne ses responsabilités concernant le processus de guérison dans lequel il s'engage, devenant non plus victime de ses mauvaises habitudes mais acteur de son changement. L'Ayahuasca, en provoquant une importante altération de la conscience, lui permet d'accéder à des niveaux très profonds de son inconscient, l'autorisant à faire ressurgir les souvenirs refoulés instigateurs de sa toxicomanie et ainsi, à les retraiter par la suite. C'est pourquoi à cette introspection profonde médiée par l'Ayahuasca est associée un long travail avec le thérapeute, dans le but de compléter cette « réorganisation personnelle », et d'asseoir ces changements dans la vie quotidienne. Les expériences vécues sous l'emprise du breuvage amazonien changent la vision de la vie très souvent égocentrée qu'avait la personne dépendante, en lui ajoutant une dimension plus spirituelle. Cela lui redonne la force de se battre contre ses habitudes et la foi en ce que la vie a à lui offrir (238). De plus, cette parfaite connaissance de soi et de ses peurs les plus profondes se traduit par une plus grande sérénité pour affronter le monde extérieur. D'autres techniques de modification de la conscience sont employées au cours du programme (technique de respiration holotrope, méditation...).

- Quand le travail sur soi est suffisamment avancé, l'Ayahuasca permet également d'atteindre des niveaux **transpersonnels** et **spirituels** qui renforcent le désir de guérison et permet au patient de s'ouvrir au monde et de donner un nouveau sens à sa vie. Pour le docteur Winkelman, « *la restructuration spirituelle est un aspect essentiel du processus de guérison. Il requière la déflation de l'égo produisant une réconciliation avec soi, les autres, la Nature et l'Univers en général.* » (61)

L'approche chamanique du traitement est ouvertement revendiquée et valorisée : lors de la prise d'Ayahuasca, patients et thérapeutes consomment tous ensemble le breuvage sacré comme le veut la tradition chamanique. De plus, l'importance des plantes purgatives, du respect des interdits (abstinence sexuelle et de consommation de drogues) et des diètes, associées à des périodes d'isolement dans la forêt avec un guérisseur témoignent de ce savoir millénaire et sont des facteurs déterminants dans la réussite du traitement. Ce mélange de savoir-faire ancestraux et modernes qui agissent en synergie a un seul et même but : guider au mieux la transformation personnelle du toxicomane vers la rédemption. Ce programme de traitement est reconnu par les autorités péruviennes, et des programmes de formation ainsi que de recherches anthropologiques et cliniques y ont vu le jour.

Les témoignages d'anciens toxicomanes ayant pris part à ce type de programme ainsi que les études observationnelles réalisées auprès des participants des centres thérapeutiques s'accordent sur les bénéfices d'un tel traitement dans les addictions (61,156).

Il est en revanche difficile de déduire de ces études si cet effet est imputable à un mécanisme anti-addictif propre aux hallucinogènes classiques, à l'expérience visionnaire qu'ils provoquent chez les consommateurs, au soutien psychosocial et spirituel-religieux apporté par ces communautés, ou bien à un effet global, alliant les psychédéliques et leurs effets au cadre communautaire religieux et spirituel, comme c'est le cas lors de la cure chamanique. Il est cependant certain que ces communautés apportent le cadre propice au vécu de l'expérience visionnaire transformatrice.

d) Un potentiel à développer

Des études cliniques récentes apportent également de nouvelles pistes dans le traitement des toxicomanies par les psychédéliques. Elles utilisent toutes le modèle de thérapie psychédélique et concernent principalement l'Ayahuasca et la psilocybine. Le peyote (et la mescaline) ne semble pas intéresser la recherche, mais continue d'être employé en tant que sacrement et remède dans les addictions, principalement en Amérique du Nord auprès des minorités ethniques souffrant du mode de vie occidentale.

➤ La psilocybine

Comme nous l'avons vu précédemment, des études menées par le docteur Griffiths ont montré que la psilocybine administrée à des sujets sains était susceptible de produire des expériences de type mystique induisant des changements positifs durables dans le comportement, l'attitude et parfois même dans sa façon d'appréhender la vie (139,140,214).

Deux études récentes ont donc exploré le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des dépendances :

- L'étude de 2015 de Bogenschutz concernant la psilocybine dans le traitement de l'alcoolisme : c'est une étude pilote, ouverte, de validation de concept (« proof of concept study ») dont le but fut de quantifier les effets psychoactifs de la psilocybine sur cette population de patients (aucune étude connue n'avait jusque-là utilisée la psilocybine chez les patients alcooliques) ainsi que la tolérance de la psilocybine par voie orale chez 10 volontaires présentant un alcoolisme remplissant les critères du DSM-IV, avec un passé d'alcoolisme d'en moyenne 15 ans. L'étude se déroula sur une période de 12 semaines comprenant 14 sessions dont 2 sessions avec prise de psilocybine (4^{ème} et 8^{ème} semaines), les autres étant des sessions de psychothérapie motivationnelle et de préparation à la prise d'hallucinogène (avant la prise, 3 sessions) et de débriefing (après la prise, 2 sessions). Les conditions de la prise étaient faites pour favoriser l'introspection (patient allongé, masque sur les yeux et musique présélectionnée dans les oreilles). L'amélioration de la consommation d'alcool fut significative après la 1^{ère} session avec psilocybine, alors qu'elle était non significative pendant les quatre premières semaines de psychothérapie simple. Cette amélioration fut largement maintenue pendant les 36 semaines de suivi. Les auteurs rapportèrent de plus une forte corrélation entre l'intensité des effets aigus sous psilocybine et les résultats cliniques, ce qui est en accord avec le modèle de thérapie psychédélique employé systématiquement dans le cas du traitement des addictions : **les changements concernant la consommation d'alcool sont corrélés à la « qualité mystique » de l'expérience** (239). Cette étude aux limitations méthodologiques importantes (pas de groupe contrôle, non en aveugle, et sur un petit échantillon de population) montre des résultats prometteurs, c'est pourquoi une étude réalisée en double aveugle de plus grande ampleur est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et déterminer les éventuels mécanismes appuyant ces résultats (64).
- L'étude de 2015 de l'équipe du docteur Johnson concernant la psilocybine dans le traitement du **tabagisme** : il s'agit également d'une étude pilote ouverte examinant la faisabilité et l'efficacité potentielle de la psilocybine comme aide à l'arrêt du tabac. Pour cela, 15 fumeurs participèrent à un programme de 15 semaines de thérapie cognitivo-comportementale à raison d'une réunion hebdomadaire. Ce programme comprenait deux ou trois sessions (5^{ème} et 7^{ème} semaine et dernière session optionnelle à la 13^{ème} semaine) avec prise de psilocybine à dose moyenne et élevée. Les résultats au suivi des 6 mois furent plus qu'encourageants puisque **80%** (soit 12 participants sur 15) se sont avérés **abstinents** après vérification biologique, c'est-à-dire après dosage des marqueurs biologiques de la consommation de tabac (240). Une fois encore, il existe une corrélation significative entre les résultats concernant l'arrêt du tabac et les mesures de l'expérience mystique durant les sessions avec psilocybine, ainsi qu'avec l'évaluation rétrospective de l'importance personnelle et spirituelle attribuée par les participants à leur expérience avec la psilocybine. Cela suggère un rôle prépondérant de l'**expérience mystique** dans les effets bénéfiques constatés (241). Ces résultats sont d'autant plus intéressants quand on sait que le traitement actuel le plus efficace dans l'arrêt du tabac connaît un pourcentage d'abstinence à 6 mois **en dessous de 35%**. L'interprétation de ces résultats reste quand même limitée par la petite taille de l'échantillon, l'absence de groupe contrôle et de réalisation en aveugle. Une nouvelle étude de l'intérêt de la psilocybine dans l'arrêt du tabac menée par le docteur Griffiths et sponsorisée par la MAPS est actuellement en cours de réalisation.

➤ L'Ayahuasca

Les études concernant l'Ayahuasca sont pour l'instant toujours associées à un cadre communautaire thérapeutique.

- L'étude observationnelle préliminaire de Thomas et al. menée en 2013 évalua l'intérêt d'un protocole de traitement assisté par Ayahuasca dans les problèmes d'abus de substance et de stress. Elle se déroula auprès d'une communauté autochtone rurale des « Premières Nations » au Canada. Le traitement proposé prend la forme d'une retraite (nommées « Working with Addiction and Stress retreats »), combinant quatre jours de groupe d'entraide avec deux cérémonies comportant la prise d'Ayahuasca, dirigées par des professionnels. 12 participants furent sélectionnés dans le but de récolter des données comportementales et psychologiques liées aux abus de substances (avant et 6 mois après la retraite), ainsi que des données qualitatives traduisant leur ressenti personnel sur cette expérience 6 mois après la retraite. Une amélioration significative fut démontrée par les résultats des échelles mesurant l'espoir, la responsabilisation, la qualité du sens donné à la vie, la pleine conscience, et les perspectives futures, démontrant une **amélioration psychologique globale mais aussi comportementale** : les participants rapportèrent une diminution de leur consommation d'alcool, de tabac et statistiquement significative de cocaïne mais pas de changement concernant leur consommation de cannabis ni d'opiacés (cannabis médical et méthadone prescrits par un médecin). A savoir que la majorité d'entre eux participaient à ce programme principalement pour leur problème d'alcoolisme et de dépendance à la cocaïne. Tous les participants attribuèrent à cette expérience des changements positifs et durables, ainsi qu'un sentiment de reconnexion avec eux-mêmes et le monde. Pour les auteurs, ces résultats encourageants appellent à de nouvelles études plus rigoureuses sur l'intérêt de la thérapie assistée par Ayahuasca dans les problèmes de dépendance liés aux substances (242).
- Loizaga-Velder et Verres réalisèrent en 2014 une étude empirique qualitative de l'utilisation rituelle de l'Ayahuasca dans le traitement des addictions. Ils récoltèrent les témoignages de 13 thérapeutes utilisant l'Ayahuasca dans le cadre de leur pratique professionnelle (quatre guérisseurs autochtones d'Amérique du Sud et neuf professionnels de la santé mentale occidentaux), deux chercheurs experts en la matière et quatorze individus ayant pris part dans des contextes différents à une thérapie assistée par l'Ayahuasca pour traiter leur addiction (en Amérique du Sud). Les données récoltées indiquent que l'Ayahuasca peut servir d'outil précieux dans cette pathologie quand employé dans un cadre scrupuleusement adapté. **L'émergence de souvenirs refoulés** d'événements traumatiques provoquée sous Ayahuasca est une des clefs fréquemment rapportées, tout comme les **visions et expériences marquantes** vécues sous son emprise (expérience de mort notamment). Ces visions leur montrent en quoi leur dépendance est un comportement autodestructeur qui les mènera directement à la mort. A ces facteurs « aigus » s'ajoutent les modifications psychologiques durables et bénéfiques habituellement rencontrées avec les hallucinogènes (ouverture aux autres, diminution de l'impulsivité, imagination accrue, etc.). Mais, comme dit précédemment, il est encore difficile d'isoler les facteurs responsables de son efficacité thérapeutique, tant ces bons résultats peuvent être influencés par un nombre important de variables (243). La recherche sur les mécanismes de l'Ayahuasca dans le traitement des addictions n'en est qu'à ses débuts.
- Une étude évaluant les résultats du traitement de l'addiction du centre Takiwasi est actuellement en recherche de sponsor (www.MAPS.org).

e) Quelles pistes concernant leur mécanisme d'action ?

Il peut sans doute paraître incongru de traiter des personnes dépendantes aux substances psychoactives avec des molécules ou plantes elles-mêmes classées en tant que stupéfiants et psychotropes « à fort potentiel d'abus et faible valeur thérapeutique ». Pourtant les études anciennes et récentes sont plus qu'enthousiasmantes dans un domaine où les traitements efficaces n'abondent pas mais où le gâchis humain est insupportable. Ces études démontrent encore une fois que le classement des psychédéliques en tant que stupéfiants a plus à voir avec des considérations politiques que réellement scientifiques.

La légitimité de leur emploi dans cette indication repose sur plusieurs points : d'abord ils présentent une sécurité d'emploi bien supérieure à de nombreuses molécules utilisées dans cette indication (et même plus généralement à beaucoup de molécules psychoactives légales ou non) lorsqu'elles sont utilisées dans les bonnes conditions. Ensuite, elles n'entraînent pas de dépendance physique, ne perpétuant pas la conduite addictive. Enfin, comme nous avons pu le voir, les preuves s'accumulent concernant leur bénéfice dans la consommation de drogues et d'alcool.

Ce bénéfice est notamment imputable à un effet résiduel suivant la prise de psychédélique, l'« **afterglow effect** » (ou effet de rémanence) qui permettrait aux toxicomanes de rester facilement abstinents pendant une période de quelques semaines à quelques mois. Pendant cette période, le malade relate une force émotionnelle suffisante pour maintenir son abstinence, ainsi qu'un syndrome de manque diminué (231). Cette rémanence serait le reflet de leur **action sur le système sérotoninergique**, système que l'on sait impliqué dans le comportement toxicomane puisque de faibles taux de sérotonine sont retrouvés chez ces patients, ainsi qu'en raison du rôle de **neuromodulateur** de la sérotonine sur les autres systèmes de neurotransmetteurs (61).

Pour Bogenschutz et Pommy, les effets thérapeutiques persistants des psychédéliques dans les addictions doivent être le résultat de changements cérébraux persistants. Ils appuieraient ainsi trois mécanismes permettant la guérison de la dépendance : l'atténuation de l'état de manque, l'augmentation du sentiment d'« efficacité personnelle » (la croyance en sa propre capacité à arrêter la drogue), et l'augmentation de la motivation. L'anxiété étant un facteur favorisant la rechute, les propriétés anxiolytiques des hallucinogènes pourraient également y jouer un rôle (217).

L'**expérience visionnaire** et ses répercussions psychologiques bénéfiques sur l'humeur et le comportement est au cœur de l'effet thérapeutique des hallucinogènes dans les dépendances. En plus des témoignages d'anciens toxicomanes, cela est appuyé par les études cliniques réalisées dans ce domaine, puisque, comme nous l'avons vu, une corrélation entre la « qualité de l'expérience mystique » vécue lors de la prise de psychédéliques et l'amélioration de la condition de ces malades a été démontrée (239,241). Les changements durables dans la personnalité des gens qui la vivent rapportés par diverses études (140,218) sont pertinents dans le traitement de cette pathologie, puisque des traits de « personnalité mal adaptée » accompagnent souvent les abus de substances (231). Car il faut savoir que lors d'une telle expérience, il s'opère une perte de l'égo liée à une expérience de « mort-renaissance » psychologique particulièrement marquante. Cette expérience singulière est transformatrice dans le sens où elle conduit à des changements durables du comportement, en particulier du comportement autodestructeur du toxicomane. Cette idée est d'ailleurs en total accord avec la notion « d'éveil spirituel » prônée par le groupe de soutien des Alcooliques Anonymes.

Un mécanisme d'action indépendant de l'expérience mystique et de son effet transformateur a également été avancé, qui est n'est autre que celui décrit pour la dépression : les hallucinogènes exerceraient leur propriété anti-addictive en normalisant la connectivité fonctionnelle du réseau reliant le cortex préfrontal au système limbique *via* des **adaptations neuroplastiques dépendante du glutamate**, puisqu'ils augmentent les niveaux de glutamate extracellulaire de ces mêmes régions (63).

Afin de synthétiser ces différentes notions, Winkelman propose le terme de « **psychointégrateurs** » pour caractériser les effets des hallucinogènes classiques (et de l'altération de la conscience en général) : « *Les effets communs sur la neurotransmission sérotoninergique et les rôles de la sérotonine dans le cerveau reflètent des processus d'intégration psychologique et systémique.(...) Ce concept de psychointégration rassemblent les effets similaires mis en avant par les études neurophysiologiques, cliniques et transversales, et qui sont le reflet de leur action sur le système sérotoninergique, système ayant de multiples rôles, illustrés par sa caractérisation de « neuromodulateur », qui régule l'équilibre parmi les différents systèmes de neurotransmission.* » (61)

Burdick et Adinoff proposent dans leur publication de 2013 un modèle d'essai clinique avec la psilocybine et les dépendants aux **opiacés** : les auteurs déplorent en effet l'absence d'étude comparant les effets sur l'addiction des états modifiés de conscience (EMCs) induits par les hallucinogènes de ceux obtenus par les EMCs non-induits par hallucinogènes. Cela permettrait d'éclairer les mécanismes d'action réellement en jeu. Leur protocole propose donc de répartir de manière randomisée les dépendants aux opiacés selon trois groupes : un groupe contrôle utilisant un placebo actif (Niacin), un groupe expérimental exposé aux EMCs induits par la psilocybine et un groupe expérimental exposé aux EMCs induits par une autre technique, à savoir la technique de respiration holotropique élaborée par le psychiatre Stanislav Grof. On serait ainsi à même de discriminer les **effets psychologiques des EMCs** des **effets dépendants des psychédéliques** dans le traitement des addictions. Une telle expérimentation permettrait également de tester pour la première fois l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de la dépendance aux opiacés (65).

Des études de ce genre sont plus que nécessaires pour éclaircir le ou les mécanismes d'action en jeu, tant les effets des psychédéliques et des états modifiés de conscience sont complexes. Il est en revanche indéniable que les expériences mystico-spirituelles vécues sous hallucinogènes n'ont pas encore livré tout leur potentiel thérapeutique, ni d'ailleurs, tout leur potentiel dans la compréhension de ce qu'est la condition humaine en général.

5) Hallucinogènes et Troubles Obsessionnels Compulsifs

Les troubles obsessionnels compulsifs (ou TOC) font partie des maladies psychiatriques à forte composante anxieuse pour lesquelles les traitements actuels sont insuffisamment efficaces. Cette maladie chronique est caractérisée par l'apparition récurrente de pensées intrusives et troublantes, les **obsessions**. Celles-ci entraînent des comportements répétitifs ritualisés, irraisonnés mais irrépessibles, les **compulsions**, dont le but est de réduire l'anxiété omniprésente chez ces sujets. La personne atteinte de TOC est pleinement consciente de l'absurdité de ces pensées et de ces actes, mais ne peut les arrêter. Ces compulsions/obsessions perturbent de manière significative le fonctionnement quotidien du malade.

Cette pathologie, qui apparaît le plus souvent dans l'enfance, l'adolescence ou chez le jeune adulte (65% des cas débutent avant 25 ans), touche environ 2 à 3% de la population mondiale et représente la 4^{ème} pathologie psychiatrique la plus fréquente après les troubles phobiques, les addictions et les troubles dépressifs. Les symptômes qui en découlent s'expriment de manière très variable d'un individu à l'autre, tout comme leur degré de sévérité. Les obsessions les plus fréquentes sont :

- la peur des germes, de la saleté et de la contamination, entraînant comme compulsions lavage des mains répétés, nettoyage permanent de son lieu de travail et de vie, incapacité à serrer les mains pour dire bonjour,
- l'obsession de l'ordre, de la propreté et de la symétrie,
- les obsessions sexuelles,
- la peur de céder à des comportements impulsifs violents,
- les doutes sur ce que l'on vient de faire, entraînant la vérification systématique et répétée de chaque acte (la porte est-elle bien fermée, etc.).

Ces symptômes peuvent devenir réellement handicapants au quotidien, et conduisent pour les cas les plus graves à une totale incapacité à maintenir une vie sociale, familiale et professionnelle normale, menant à l'isolement et à la dépression (244).

Le mécanisme responsable de cette pathologie reste encore mal établi, mais l'implication du système sérotoninergique est avancée depuis plus de vingt-cinq ans, la sérotonine permettant la réduction des symptômes (52). Les traitements actuels sont de ce fait les antidépresseurs agissant sur la concentration cérébrale de sérotonine, avec en première intention les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) associés ou non à une thérapie cognitivo-comportementale. Des antipsychotiques ou des anxiolytiques peuvent également améliorer les symptômes. Cependant, chez 30 à 50% des malades, ce traitement de première intention aux ISRS ne marche pas : on parle de Troubles Obsessionnels Compulsifs Résistants (245). Restent alors les techniques chirurgicales plus invasives : la stimulation cérébrale profonde et même la chirurgie lésionnelle sont pratiquées en dernier recours. De nouvelles thérapies sont donc nécessaires dans cette pathologie difficile.

Des preuves récentes dans le domaine de la neurobiologie suggèrent un mécanisme physiopathologique médié par les récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2C} de certaines régions du cerveau (246,247), récepteurs sur lesquels agissent les hallucinogènes classiques. Malgré cette évidence pharmacologique, ce sont avant tout des témoignages anecdotiques de la première vague de recherche qui amenèrent à supposer de leur intérêt dans cette indication.

a) D'une accumulation de preuves...

La première publication relatant les effets bénéfiques des hallucinogènes dans le traitement des TOC date de 1962. Jackson et ses collaborateurs y firent état d'un patient présentant une forte dépression associée à des idées sexuelles violentes et obsessionnelles. Après seulement deux doses de LSD, il aurait connu une amélioration clinique « *spectaculaire et permanente* » (52). De même, Brandrup et Vanggaard (1977) présentèrent le cas d'un homme de 30 ans présentant des obsessions sévères associées à une peur de la contamination qui le forçait à se laver les mains 200 à 250 fois par jour ! Il reçut en guise de traitement expérimental 57 injections de LSD, d'abord de 60 µg puis de 100 µg, à la fréquence d'une injection par semaine, le tout sur 16 mois, d'octobre 1962 à janvier 1964. Ces injections avaient lieu dans un cadre médical sécurisé. Aucune psychothérapie ne fut associée : de simples entretiens avec le médecin lui permettaient de raconter ce qu'il vivait durant ses sessions de LSD. Ses symptômes disparurent peu à peu. Trois ans après la fin de son traitement, date du dernier suivi et douze ans après, date de publication par les thérapeutes, il en était même totalement libéré et se sentait épanoui d'un point de vue professionnel et personnel, comme jamais auparavant. Aucun effet adverse lié au LSD ne put être mis en évidence chez lui (248). D'autres rapports faisant état de cas de rémission temporaire ou définitive après traitement aux hallucinogènes furent publiés (249,250).

Moreno et Delgado rapportèrent plus récemment le cas particulièrement révélateur (bien que dangereux) d'auto-expérimentation chez un homme de 37 ans. A l'âge de douze ans, Mr A. testa l'alcool et le cannabis dans le but de réduire ses obsessions de propreté, d'ordre et de peur de contamination ainsi que ses compulsions de comptage et de lavage (mains, corps, vêtements) très handicapants. Cela lui permit de réduire quelque peu son anxiété, mais non les symptômes du TOC. Il essaya plus tard la cocaïne, mais cela augmenta ses symptômes. Puis, un peu par hasard, à l'âge de 20 ans, il s'essaya aux champignons à psilocybine dans un but purement récréatif. Constatant les effets bénéfiques de cette consommation sur sa condition, il s'auto-traita aux champignons pendant quatre ans, d'abord sur une base de deux prises par semaine puis quotidiennement. Cela lui permit de réduire très nettement ses symptômes, et même de vivre des périodes de rémission de plusieurs jours. Il testa également le cactus Peyotl qui améliorerait de la même façon ses symptômes, mais les effets psychédéliques et adverses étant plus prononcés et durant plus longtemps, il lui préféra les champignons.

Mr A. constata au cours de ses prises quotidiennes l'installation d'une certaine tolérance vis-à-vis des effets psychédéliques, alors que l'amélioration de ses symptômes, elle, perdura. Ainsi, pendant deux ans, il connut un contrôle suffisant de son TOC, et cela sans nécessiter de nouvelle prise d'hallucinogènes. C'est ce que l'on appelle une rémission symptomatique. Cependant, ses symptômes reprirent graduellement en quelques années pour finalement revenir au même niveau que précédemment, c'est-à-dire avant son automédication psychédélique (251). Ce qui suggère que la psilocybine pourrait constituer un traitement symptomatique à longue durée d'action, nécessitant plusieurs prises espacées dans le temps.

Le dernier rapport de cas en date (2014) traite de l'automédication d'un homme de 38 ans avec *Psilocybe cubensis*. Atteint d'anxiété majeure associée à des idées intrusives troublantes et des rituels de comptage handicapant sa vie privée et professionnelle, il avait déjà essayé la psychanalyse, la thérapie cognitive comportementale et la ligne de traitement pharmacologique suivante : diazepam (30 mg/jour), fluoxétine (60 mg/jour), buspiron (30 mg/jour), clomipramine (150 mg/jour) sans résultat. Un jour, un ami lui fit tester les champignons hallucinogènes : l'expérience ne fut pas agréable car très anxiogène mais il constata une diminution significative de ses pensées intrusives les jours suivants. C'est lors d'un rendez-vous à la clinique où il est suivi qu'il raconta comment avec deux grammes de champignons hallucinogènes qu'il produit lui-même à partir d'un kit, il arrive à vivre trois semaines de soulagement de son anxiété et autres symptômes de son TOC. Il ne rapporta aucune détresse psychologique ni aucun autre effet adverse découlant de la prise d'hallucinogènes. Lors d'un nouveau rendez-vous, un an plus tard, son automédication était toujours efficace (252).

b) ... à l'étude chez l'humain et l'animal

C'est en s'appuyant sur ces différents témoignages que le docteur Francisco Moreno et ses collaborateurs entreprirent le premier (et malheureusement le seul) essai clinique sur le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des symptômes des troubles obsessionnels compulsifs, en tant que puissant agoniste 5HT_{1A} et 5HT_{2A/2C}. Les points d'étude furent en particulier : la sécurité d'emploi, la tolérance et les effets cliniques de la psilocybine sur cette population de malades. Pour cela, 9 sujets (7 hommes et 2 femmes) remplissant les critères DSM-IV de troubles obsessionnels compulsifs sans autre trouble psychiatrique majeur furent sélectionnés. Ces sujets présentaient des TOC graves et réfractaires à plusieurs traitements usuels. Au cours de cette étude en double-aveugle, ils reçurent 4 doses différentes de psilocybine, allant d'une dose subpsychédélique (25 µg/kg) à une dose fortement psychédélique (300 µg/kg), séparées par un intervalle d'au moins une semaine. Les effets éventuels de la psilocybine furent mesurés grâce à l'échelle d'obsession et de compulsion de Yale-Brown. Les résultats furent les suivants :

- Une diminution marquée des symptômes apparut chez tous les sujets durant au moins une des administrations de psilocybine, allant de 23 à 100% de réduction sur l'échelle de Yale-Brown. Cette amélioration dépassait en général les 24 heures d'observation qui faisaient suite à la prise.
- Deux tiers des sujets connurent une réduction de leurs symptômes supérieure ou égale à 50% pendant au moins un jour, pour au moins une des prises de psilocybine (138).
- Pour deux sujets, elle dura deux semaines, et un des sujets connut une rémission de ses symptômes pendant 6 mois.
- Un sujet qui n'avait connu qu'une amélioration minime de ses symptômes rapporta pourtant l'enrichissement et le bénéfice personnels de cette expérience.

La sécurité d'emploi de la psilocybine dans un cadre médicalisé fut une fois de plus démontrée. Aucun effet adverse psychologique ou physiologique grave n'eut lieu durant les sessions.

Il est important de préciser que contrairement aux traitements conventionnels qui ont besoin de un à trois mois de prises quotidiennes pour être efficace chez la moitié des malades, la psilocybine, elle, est efficace **immédiatement**, chez l'ensemble des sujets de l'expérience, à des degrés différents, et ce, au bout **d'une seule prise** (253). Il est évident que le petit nombre de sujets de cette expérience ne permet pas de statuer définitivement sur l'intérêt de la psilocybine dans cette pathologie, mais cette étude et ses résultats constituent un bon point de départ pour l'envisager comme traitement potentiel de cette maladie en mal de thérapeutique efficace.

Dans une étude plus récente conduite chez la souris, l'équipe de Yoshihiro Matsushima a étudié l'effet du champignon *Psilocybe argentipes* et de la psilocybine sur le modèle animal des TOC (le comportement chez la souris qui consiste à enfouir les billes). Cet effet fut comparé à celui de l'antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine fluvoxamine, utilisé habituellement dans le traitement des TOC. Ils concluent que « *P. argentipes réduit significativement le comportement d'enfouissement des billes chez la souris, modèle animal des TOC, sans affecter défavorablement l'activité motrice. De plus, il inhibe ce comportement plus efficacement que la psilocybine seule, et pour des doses plus faibles. Ces résultats suggèrent que P. argentipes possède une activité anti-TOC d'utilité clinique. Enfin, d'autres substances que la psilocybine sont probablement impliquées dans la réduction des symptômes de ce comportement suivant l'administration de P. argentipes.* » Ainsi, l'équipe suppose une action simultanée, voire synergique, des autres tryptamines psychoactives contenues dans les champignons du genre *Psilocybe* (baecystine, norbaecystine, bufotenine, aerginascine), même si elles sont produites en plus petite quantité que la psilocybine (245).

Loin d'encourager les automédications sauvages, il semble pourtant important de produire de nouvelles études sur le sujet, à plus grande échelle, afin d'exploiter cette nouvelle voie de traitement dans une maladie où la souffrance psychologique est plus que réelle, tant pour le malade que pour ses proches. A tel point que les individus malades n'hésitent pas à braver la loi, avec tous les risques que cela comporte, pour connaître enfin le soulagement de leurs symptômes. Grâce aux études de relation structure-activité, de nouvelles molécules ont été produites à partir de la psilocybine et de la psilocine, caractérisées par leur sélectivité sur les récepteurs 5HT_{2C}. Ces molécules, dépourvues d'activité hallucinogène 5HT_{2A}, montrent chez le modèle animal de TOC une activité anti-TOC significative, ce qui font d'elles des pistes intéressantes dans le développement de nouveaux médicaments contre les troubles obsessionnels compulsifs chez l'Homme (137).

6) Hallucinogènes et Algie Vasculaire de la Face

L'Algie Vasculaire de la Face, ou AVF, est une affection neurologique idiopathique (c'est-à-dire de cause inconnue) provoquant des douleurs faciales strictement unilatérales à type de déchirement, d'arrachement, voire de brûlure, d'une intensité extrême, parmi les plus atroces qu'il puisse exister. L'AVF fait partie des céphalées essentielles mais est plus rare que la migraine ou que les céphalées de tension avec une prévalence de 0,1%. Elle débute généralement entre 20 et 40 ans et touche plus souvent les hommes que les femmes.

Ces douleurs unilatérales extrêmement sévères évoluent par crises quotidiennes de 15 à 180 minutes, à raison de une à huit crises par jour. Elle se présente sous deux formes :

- Dans la forme épisodique, qui concerne 80 à 90% des cas, ces crises surviennent par salves, appelées **accès** ou **épisodes**, pouvant durer de 2 à 8 semaines en moyenne (avec des extrêmes allant de 7 jours à 1 an). Ces périodes de crises névralgiques ont lieu une à deux fois par an, volontiers saisonnières, et sont espacées par des **périodes de rémission** sans douleur d'au moins 14 jours. Les crises apparaissent en général aux mêmes heures de la journée ou de la nuit pour un même patient. Il est possible d'établir un calendrier prévisionnel des épisodes (par exemple un épisode automnal et un printanier), les durées des épisodes et des périodes de rémission étant relativement fixes chez un même patient.
- Dans la forme chronique, les accès durent plus d'un an, sans rémission ou avec une période de rémission inférieure à 14 jours. Environ 10% des formes épisodiques évoluent vers une forme chronique (254).

Cette affection n'est pas directement mortelle, mais la douleur engendrée est extrêmement invalidante, altérant parfois de manière dramatique la vie personnelle et professionnelle du malade. De plus, il existe une forte mortalité par suicide chez les personnes atteintes de cette pathologie, surtout dans la population pour qui les traitements actuels ne sont pas efficaces. C'est pour cela que ces céphalées sont parfois qualifiées de « maux de tête suicidaires » (138).

Le traitement actuel comporte un traitement de crise lors de l'apparition des douleurs, et un traitement prophylactique lors des épisodes :

- Le traitement de crise : le but est de soulager ou d'interrompre la crise douloureuse en cours, deux traitements ont fait preuve de leur efficacité : l'oxygène pur, sans contre-indication mais nécessitant un appareillage lourd et le sumatriptan injectable (en première intention). Il présente des contre-indications (hypertension artérielle non contrôlée, pathologie coronarienne, pathologie vasculaire périphérique).
- Le traitement prophylactique : prescrit lors des accès dans la forme périodique et au long cours dans la forme chronique, son but est de diminuer la fréquence des crises : le vérapamil (inhibiteur calcique) est prescrit en première intention. Peuvent aussi être employés le lithium, une corticothérapie, certains dérivés ergotés, le propranolol et le pizotifène. La plupart des traitements employés n'ont pas rigoureusement fait preuve de leur efficacité.

Il n'existe aucun traitement à l'heure actuel permettant d'empêcher la survenue des épisodes névralgiques. On estime qu'au moins 10% des malades sont réfractaires aux traitements.

a) Quand les malades prennent les devants

Le traitement de l'AVF par les hallucinogènes ne fut pas spécifiquement étudié durant la première vague de recherche. En revanche, les dérivés ergotés étant déjà employés pour soulager la migraine, il fut tout naturel de tester le LSD, lui aussi dérivé de l'Ergot, dans le traitement de divers types de céphalées, et ce d'autant plus que ses propriétés analgésiques avaient déjà fait l'objet de publications. En 1959, Ling et Buckman traitèrent donc au LSD des patients atteints de migraines réfractaires et observèrent chez certains d'entre eux (4 sur 6) une rémission de leur affection pendant une période allant de 9 mois à 2 ans. Puis en 1963, Frederigo Sicuteri relata les effets bénéfiques du LSD sur la migraine et l'algie neurovasculaire de la face. D'autres publièrent sur des séries de cas rapportant l'intérêt du LSD et du LSA dans le traitement des maux de tête (255).

Mais à vrai dire, on doit la (re)découverte actuelle d'un intérêt potentiel des hallucinogènes dans le traitement de l'algie vasculaire de la face à un malade, Craig Adams (138). Diagnostiqué à l'âge de 16 ans comme ayant une AVF épisodique, il souffrait ainsi tous les 7 mois de cinq crises douloureuses d'intensité maximale par jour, pendant un mois. Son traitement par pizotifène s'avéra inefficace.

A l'âge de 22 ans, il découvrit en prenant du LSD et des champignons à psilocybine de manière récréative, non seulement que ces crises s'arrêtaient, mais aussi que cela stoppait l'accès en cours et retardait l'apparition d'un nouvel épisode en rallongeant la période de rémission, ce qu'aucun autre traitement n'était capable de faire. Fort de cette expérience, il publia en 1998 une première communication sur le sujet *via* internet afin de partager sa découverte avec d'autres malades. Depuis cette trouvaille fortuite, il consomme tous les 6 mois de la psilocybine et est quasiment débarrassé de son trouble. C'est donc par le biais d'internet que Bob Wold, lui aussi atteint de cette pathologie, suivit les conseils de Craig Adams malgré quelques réticences à prendre des psychédéliques. Il fut stupéfait de constater l'arrêt de ses épisodes névralgiques, chose qu'il n'attendait plus, étant atteint d'une forme chronique et résistante d'AVF. C'est ainsi qu'en 2001, Bob Wold, devant le manque d'intérêt du milieu médical face à ce nouvel espoir, décida de fonder l'association Clusterbusters (du nom de la maladie en anglais « cluster headaches »). Le but de cette association fut de promouvoir la recherche sur les psychédéliques comme nouveau traitement de l'AVF auprès des scientifiques, des professionnels de santé et surtout des malades. Il est possible de consulter leurs actions sur leur site internet www.clusterbusters.org.

b) Les scientifiques s'en mêlent

C'est dans cette démarche que l'association Clusterbusters contacta les chercheurs du McLean Hospital (Etats-Unis) Andrew Sewell, John Halpern et Harrison Pope. Intrigués par cette histoire, ils conduisirent en 2006 une étude préliminaire au moyen d'un sondage posté sur internet (256). Ils recrutèrent 53 volontaires atteints d'AVF (répondant aux critères de la Classification Internationale des Céphalées, CIC-2) qui rapportaient une utilisation de psilocybine et/ou de LSD dans le but de traiter leur maladie, auxquels ils firent remplir un questionnaire standardisé. Sur les 32 sujets présentant une AVF épisodique :

- 90% des sujets rapportaient une efficacité des psychédéliques en sublinguale pour stopper la crise (17/19 sujets pour la psilocybine et 1/1 pour le LSD).
- Pour ceux qui avaient testé la psilocybine comme traitement prophylactique durant leur épisode (soit 29 sujets sur les 32), 52% rapportaient une cessation totale des crises et 41% une diminution des attaques en fréquence et/ou en intensité. Pour ceux qui avaient utilisé le LSD dans le même but prophylactique (soit 6 sujets), 80% d'entre eux rapportaient une cessation totale des crises.
- Pour les sujets ayant pris des psychédéliques durant leur période de rémission (soit 25 sujets sur les 32), 95% de ceux ayant utilisé la psilocybine et 80% de ceux ayant utilisé le LSD rapportaient une extension de leur période de rémission (épisode suivant décalé voire totalement supprimé).

Et c'est sur ce dernier point qu'il faut insister, car jusqu'à présent aucun traitement utilisé n'avait permis de terminer un épisode névralgique : les hallucinogènes ont donc la propriété **d'augmenter la durée de la période de rémission** (sans crise douloureuse), en plus de posséder une **action abortive** sur les crises quotidiennes comparable à celle des traitements classiques, et une **action prophylactique** bien supérieure aux médicaments actuellement employés (138).

Chez les personnes atteintes de la forme chronique (soit 21 sujets), c'est-à-dire chez des personnes n'ayant pas ou de très courtes périodes de rémission, la moitié rapporta une cessation totale des crises et huit autres sujets une efficacité partielle après ingestion de psilocybine : ils connurent grâce à la psilocybine des périodes de rémission allant de 24 heures à 8 mois, certains ne remplirent même plus les critères d'AVF chronique. Sur les deux sujets ayant pris du LSD à des doses inférieures au seuil hallucinogène, l'un connu une rémission de 10 jours qu'il qualifia de « miraculeuse » et l'autre une période de rémission de deux mois.

Ce qui est encore plus intéressant, c'est que 42% des sujets rapportent une efficacité partielle ou totale de la psilocybine et du LSD pour des doses sub-hallucinogènes, ce qui peut signifier que leur action thérapeutique est indépendante de leur effet psychoactif psychédélique. De plus, contrairement aux traitements actuels qui nécessitent une prise quotidienne pour être efficaces, une seule dose de LSD peut suffire à arrêter un épisode, et trois en moyenne pour la psilocybine. Enfin, le rapport entre l'efficacité thérapeutique des hallucinogènes et leurs effets secondaires est non seulement favorable mais en plus largement supérieur à celui des traitements actuellement disponibles (206).

Certes cette étude ne permet pas de tirer des conclusions générales sur le pouvoir thérapeutique des hallucinogènes dans l'algie vasculaire de la face, étant donné le peu de sujets concernés et les conditions de l'étude (pas d'étude randomisée en double aveugle contre placebo, absence de groupe de contrôle, etc.), mais elle constitue une base intéressante pour de nouvelles études, et surtout un nouvel espoir pour les personnes atteintes de cette pathologie, dont une trop grande partie se trouve être résistante aux traitements disponibles.

En 2008, une étude s'intéressa tout particulièrement au LSA (amide de l'acide lysergique), aussi appelé ergine, contenu dans les graines de *Turbina corymbosa* (servant à la préparation de l'*Ololiuqui*), ou encore dans *Ipomoea violacea* (Morning glory ou *tlitliltzin*) utilisées comme hallucinogènes sacrés en Amérique centrale. Le but de cette étude menée par le docteur Andrew Sewell et financée par la MAPS fut d'étudier les effets des graines contenant du LSA sur l'AVF en questionnant des patients en ayant consommé en automédication pour maîtriser leurs symptômes. Leurs résultats sont les suivants :

- 38% rapportent que les graines sont efficaces pour arrêter la crise (action immédiate abortive).
- 43% rapportent l'arrêt de leur épisode névralgique (action prophylactique complète).
- 29% rapportent une diminution de la fréquence et ou de l'intensité des crises pendant leur épisode névralgique (action prophylactique partielle).
- Ceux qui l'ont pris pendant leur période de rémission pour en augmenter la durée ont signalé la disparition de leur épisode névralgique suivant et normalement attendu.
- 56% de ceux atteints de la forme chronique rapportent une période sans douleur allant de 2 à 120 jours (cessation de l'épisode et augmentation de la période de rémission).

Le point important est que les échantillons analysés des graines consommées montrent une très large variabilité de la concentration en LSA. Ainsi, certains non-répondeurs l'ont probablement été à cause d'une concentration insuffisante en ergine. Enfin, quasiment tous les sujets l'ont ingéré à des doses inférieures à celles provoquant les effets psychoactifs, ce qui est en faveur d'un mécanisme d'action indépendant de l'effet psychédélique. Les auteurs soulignent la popularité grandissante de ce type d'automédication chez les personnes atteintes d'AVF. Ces résultats sont disponibles en libre accès sur le site de la MAPS (www.maps.org).

L'indépendance du mécanisme d'action procurant l'effet thérapeutique vis-à-vis de l'expérience psychédélique est d'ailleurs confirmée par les résultats prometteurs dans cette pathologie de certains dérivés de l'ergoline non-hallucinogènes, comme le diéthylamide de l'acide 2-bromo-lysergique (BOL-148) (257).

Une nouvelle étude est actuellement en cours de développement et d'approbation sur le traitement et la prévention de l'algie vasculaire de la face par le LSD et la psilocybine à la prestigieuse Harvard Medical School (Hôpital de McLean) sous la direction du docteur John Halpern. Elle est sponsorisée par la MAPS et par l'association de malades Clusterbusters de Bob Wold.

Pour le psychiatre Olivier Chambon, l'algie vasculaire de la face pourrait bien devenir la première maladie purement neurologique à être traitée par les psychédéliques (138).

D - Conclusion

Souffrir de douleurs atroces au point de vouloir terminer ses jours ; Ne plus trouver goût à la vie au point de ne plus se lever le matin ; Etre angoissé au point de répéter plus d'une centaine de fois par jour le même geste quitte à perdre tout contact avec les autres ; Ne plus être à même d'affronter la réalité au point de se réfugier dans les paradis artificiels, quitte à ce qu'ils se transforment en enfers bien réels ; Tel est le lot quotidien des patients touchés par les pathologies que nous venons d'aborder. Pour ceux qui n'ont pas la chance d'être soulagés par les traitements actuels, peu d'alternatives efficaces leur sont offertes, les livrant trop souvent à eux-mêmes et à une souffrance tant physique que psychologique.

Heureusement, la recherche concernant la physiopathologie de ces maux avance, ouvrant la voie à de nouvelles pistes de traitement, sources d'espoir pour ces patients de retrouver un jour une vie normale. Les psychédéliques en font partie, que cela n'en déplaie à certains, et montrent des résultats prometteurs, si ce n'est parfois spectaculaires, comparés à ceux des thérapeutiques actuels.

L'histoire entre ces substances peu ordinaires et le milieu scientifique a malheureusement montré que l'enthousiasme irraisonné des uns et la peur irrationnelle des autres avaient plus de poids aux yeux de la société que les quelques milliers de personnes soulagées par leurs effets. Ainsi, les cinquante années de silence qui suivirent la découverte du potentiel thérapeutique des hallucinogènes puis leur interdiction firent presque sonner le glas du domaine si controversé de la « médecine psychédélique ». Mais c'était sans compter la poignée d'irréductibles chercheurs qui militent aujourd'hui en faveur d'une étude dépassionnée et objective de ces substances pour le bien de ces malades que l'histoire a oublié au profit des hippies californiens.

Ainsi, à la lecture des différentes études présentées ici se posent quelques questionnements : comment justifier d'un point de vue non seulement scientifique mais aussi éthique les murailles législatives qui s'élèvent encore aujourd'hui contre la recherche sur les potentiels thérapeutiques des psychédéliques ? Comment expliquer à des personnes souffrant depuis des années du manque de traitement de leur pathologie que certaines pistes sont à ce jour sous-exploitées à cause des débordements provoqués par un mouvement de contreculture ayant eu lieu aux Etats-Unis il y a plus de quarante ans ? Comment justifier le manque de discernement de certains scientifiques et médecins qui ont classé les hallucinogènes comme « dénués de tout intérêt médical », ou qui refusent tout bonnement de se pencher sur la question, sous couvert de risque de « dérive sectaire », de « soumission chimique » ou encore « d'emprise psychique » ? Ils n'ont certainement pas connaissance des effets réels de ces substances, ni même d'une preuve historique rassurante : celle des services secrets américains qui ont tout fait pour transformer les psychédéliques en drogue de « soumission » ou « d'emprise », suivie de l'échec retentissant qu'ils ont essayé !

La politique de la désinformation entourant les psychédéliques expliquent donc en partie le ralentissement considérable des recherches dans ce domaine, mais pas complètement. L'étude à proprement parler de ces substances est particulièrement compliquée par les effets mêmes de ces substances. Les limitations méthodologiques rencontrées par les chercheurs pour évaluer les effets subjectifs des hallucinogènes et l'expérience psychédélique elle-même rendent difficile l'interprétation des résultats, leur reproduction et leur comparaison. La limitation du vocabulaire permettant une description adéquate de l'expérience vécue, la difficulté d'évaluer les effets aigus par le sujet alors qu'il est sous l'influence de la substance, les fluctuations d'effets dues au *Set and Setting*, l'impossibilité d'étudier chez l'animal l'expérience de type mystique (ou *peak experience*), sont autant de problèmes que les chercheurs doivent apprendre à résoudre pour obtenir des résultats parfaitement exploitables et irréfutables concernant les hallucinogènes. Des études de plus grande ampleur sont également à réaliser avant de pouvoir statuer définitivement sur l'intérêt thérapeutique des hallucinogènes, et convaincre les plus sceptiques.

Il reste donc un long chemin à parcourir avant de retrouver, un jour peut-être, la classe pharmacologique des psychédéliques au programme des études de pharmacie. Il faut compter sur la détermination des organismes privés comme la MAPS et de certains scientifiques qui luttent contre ce « tabou » de la médecine moderne dans le but de faire avancer la science, pour que demain n'est plus à souffrir des égarements du passé.