



HAL
open science

Thérapeutique par les psychotropes psychédéliques

Charles Fleurentin

► **To cite this version:**

Charles Fleurentin. Thérapeutique par les psychotropes psychédéliques. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733191

HAL Id: hal-01733191

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733191v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

**THÉRAPEUTIQUE PAR LES PSYCHOTROPES
PSYCHÉDÉLIQUES**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le lundi 4 mai 2015

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Charles FLEURENTIN**
né le 21 janvier 1988 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : M. Luc FERRARI,

Professeur des Universités

**Juges : M. Olivier JOUBERT,
M. Jean-Pierre KAHN,
Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,
Mlle Mathilde POUZERGUES,**

**Maître de Conférences
Docteur en Médecine, Psychiatre
Professeur des Universités
Pharmacien d'Officine**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

1.1.1.1.1.1 Chantal FINANCE

1.1.1.1.1.2 Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

1.1.1.1.1.3 Jeffrey ATKINSON

1.1.1.1.1.4 Max HENRY

1.1.1.1.1.5 Gérard SIEST

1.1.1.1.1.6 Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES

1.1.1.1.1.7 Roger BONALY
 1.1.1.1.1.8 Pierre DIXNEUF
 1.1.1.1.1.9 Marie-Madeleine GALTEAU
 1.1.1.1.1.10 Thérèse GIRARD
 1.1.1.1.1.11 Michel JACQUE
 1.1.1.1.1.12 Pierre LABRUDE
 1.1.1.1.1.13 Lucien LALLOZ
 1.1.1.1.1.14 Pierre LECTARD
 1.1.1.1.1.15 Vincent LOPPINET
 1.1.1.1.1.16 Marcel MIRJOLET
 1.1.1.1.1.17 Maurice PIERFITTE
 1.1.1.1.1.18 Janine SCHWARTZBROD
 1.1.1.1.1.18.1.1.1 Louis SCHWARTZBROD

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Jean-Louis MONAL
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

1.1.1.1.1.19 Marie-Catherine BERTHE
 1.1.1.1.1.20 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

1.1.1.1.1.21 Section
 CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

Nathalie THILLY	81	Santé publique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

86

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

11

Anglais

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À mon Directeur de thèse,

Monsieur Olivier JOUBERT,

Maître de conférence de Toxicologie à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour avoir accepté la direction de ma thèse et avoir pris le temps pour m'orienter et me corriger tout au long de ce travail.

Pour votre rigueur scientifique, qui m'a permis de me pondérer, me canaliser, et d'avoir rendu mon travail plus juste et plus précis.

Recevez ici le témoignage de mes sincères remerciements.

À mon président de jury,

Monsieur Luc FERRARI,

Professeur des Universités en Toxicologie à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.

Soyez assuré de la sincérité de mon estime.

À mes juges,

Monsieur Jean-Pierre KAHN,

Docteur en médecine, Psychiatre.

Pour m'avoir fait le grand plaisir d'accepter de participer à mon jury de thèse.

Car il est primordial d'avoir l'avis d'un psychiatre dans cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

Madame Dominique LAURAIN-MATTAR,

Professeur des Universités en Pharmacognosie à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur d'être dans le jury de ma thèse.

Soyez assurée de toute ma gratitude.

Mademoiselle Mathilde POUZERGUES,

Docteur en pharmacie.

Pour ton éternel soutien jusqu'à la dernière ligne de cette thèse. Sûrement le pharmacien le plus à même de comprendre l'essence de ce travail.

À tous ceux qui m'ont accompagné dans l'apprentissage de mon métier de pharmacien.

À mes parents, Jacques et Christie, je vous remercie pour votre soutien, pour m'avoir donné les moyens de suivre ce long cursus universitaire et de m'accomplir professionnellement.

À ma sœur, qui suit la bonne voie.

À mes grands-parents, Raymond et Lily pour votre soutien et pour cet héritage pharmaceutique.

À Claude Hammer,
qui est le pharmacien qui m'a donné, je pense, la bonne vision de la pharmacie, cette quête de qualité perpétuelle.

À mes amis,
Stéphane qui a été mon acolyte depuis tant d'années dans cette quête du savoir, de la recherche acharnée des multitudes perceptions que la vie peut nous apporter et de l'empirisme. Ainsi que Mathilde, Florent, Anaïs, Nicolas, Camille, Marie-Caroline, Noémie, Marc, Thibaut, et Pauline. Merci pour votre présence, pour tous les bons moments passés, vous comptez énormément pour moi. Vous avez su égayer ces dernières années, je vous remercie sincèrement. À tous ceux qui ont compté et que je n'ai pas cité.

Thérapeutique par les psychotropes psychédéliques

1	<u>HISTOIRE ET DEFINITION DES PSYCHEDELIQUES.....</u>	16
1.1	L'HISTOIRE DES PSYCHEDELIQUES A TRAVERS LES CIVILISATIONS	16
1.2	DEFINITION DES PSYCHEDELIQUES.....	22
1.3	DE LA VULGARISATION DU TERME HALLUCINOGENE.....	23
1.4	VERS UNE DEFINITION PLUS PRECISE	24
1.5	POUR ALLER PLUS LOIN.....	26
1.6	LES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	29
1.6.1	<i>Psychédéliques et psychoses</i>	29
1.6.2	<i>Le bad trip</i>	30
1.6.3	<i>Flash-Backs et HPPD</i>	31
1.6.4	<i>La descente ou crash</i>	32
2	<u>CLASSIFICATION DES PSYCHEDELIQUES</u>	34
2.1	CLASSIFICATION CLINIQUE DES HALLUCINOGENES :.....	34
2.2	CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES PSYCHEDELIQUES.....	35
2.2.1	<i>Les phényléthylamines (mescaline, MDMA)</i>	35
2.2.2	<i>Les tryptamines (avec 3 sous parties)</i>	37
2.2.2.1	Les indolalkylamines simples	38
2.2.2.2	Les indolalkylamines complexes	39
2.2.2.3	Les ergolines.....	40
2.2.3	<i>Autres psychédéliques et dérivés</i>	41
2.3	PSYCHOTROPES ET PSYCHEDELIQUES	42
2.3.1	<i>Les stimulants du système nerveux central</i>	42
2.3.2	<i>Les déprimeurs du système nerveux central</i>	42
2.3.3	<i>Les psychédéliques</i>	43
3	<u>PSYCHEDELIQUES ET THERAPEUTIQUES</u>	45
3.1	AYAHUASCA.....	45
3.1.1	<i>Préparation</i>	46
3.1.2	<i>Histoire</i>	46
3.1.3	<i>Utilisations</i>	47
3.1.4	<i>Composition</i>	47
3.1.5	<i>Mécanisme d'action</i>	48
3.1.5.1	Liée à la DMT	48
3.1.5.2	Le totum de la plante	49
3.1.6	<i>Toxicologie</i>	50

3.1.7	<i>Psychose aiguë</i>	51
3.1.8	<i>Toxicité à moyen et long terme ?</i>	51
3.1.9	<i>Thérapeutique</i>	52
3.1.9.1	Hoasca Project (Grob, 1995).....	52
3.1.9.2	Le centre Takiwasi.....	53
3.1.9.3	Autres pistes d'études.....	57
3.2	LSD.....	60
3.2.1	<i>Histoire</i>	61
3.2.2	<i>Neuropharmacologie</i>	63
3.2.2.1	L'action du LSD sur les neuromédiateurs du système nerveux central.....	63
3.2.2.2	LSD et récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT2C.....	64
3.2.2.3	LSD et les récepteurs aux glutamates.....	65
3.2.2.4	LSD et les effets physiologies.....	65
3.2.2.5	Toxicologie et effets indésirables.....	66
3.2.3	<i>Propriétés thérapeutiques</i>	67
3.2.3.1	Rappel sur les thérapies psycholytique et psychédélique.....	68
3.2.3.2	Le sevrage alcoolique.....	69
3.2.3.3	Le sevrage des héroïnomanes (Savage, 1973).....	72
3.2.3.4	LSD et le soulagement de la douleur chez les patients en fin de vie.....	73
3.2.3.5	LSD et algie neurovasculaire de la face (Halpern JH, 2006).....	76
3.2.3.6	Plus récemment.....	77
3.2.3.7	Et maintenant ?.....	77
3.2.3.8	Les psilocybes.....	78
3.2.4	<i>Pour terminer</i>	79
3.3	LA KETAMINE.....	81
3.3.1	<i>Histoire</i>	81
3.3.2	<i>Pharmacologie</i>	82
3.3.2.1	Métabolisme.....	82
3.3.2.2	Classe thérapeutique.....	83
3.3.2.3	Neuropharmacologie.....	83
3.3.2.4	Neurotoxicologie.....	89
3.3.3	<i>Effets psychologiques</i>	91
3.3.4	<i>Dose</i>	91
3.3.5	<i>Propriétés thérapeutiques</i>	92
3.3.5.1	La schizophrénie.....	92
3.3.5.2	Dépression.....	93
3.3.5.3	Addictions.....	94
3.3.5.4	Et maintenant ?.....	98
3.4	MDMA (EN APPARTE).....	99
3.5	POUR CONCLURE.....	100

4	<u>DISCUSSION AUTOUR DES PSYCHEDELIQUES</u>	<u>102</u>
4.1	PSYCHEDELIQUES ET RELIGION	102
4.2	INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, LOBBYS, ET PSYCHEDELIQUES	103
4.3	QU'EN EST-IL DE LA LEGISLATION ?	104
4.4	SPIRITUALITE ET EQUILIBRE DE VIE	106
4.5	LIBERTE INDIVIDUELLE ?	107
4.6	LES PSYCHEDELIQUES ET LES PROFESSIONNELS DE SANTE	108
4.7	QUE FAUDRAIT IL FAIRE ?	109
4.8	DEMAIN, LA FIN DE L'INTERDICTION DES PSYCHEDELIQUES ?	110
5	<u>ACRONYMES :</u>	<u>111</u>
6	<u>LEGENDE :</u>	<u>112</u>
7	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>113</u>

Introduction

De nombreuses sociétés et civilisations ont recours dans leurs pratiques rituelles à des substances hallucinogènes. Les amérindiens ont sélectionné de nombreuses plantes hallucinogènes à la fois dans le nord avec le peyotl et le sud avec l'Ayahuasca. Des ethnies du nord de l'Eurasie utilisent l'amanite tue-mouches et d'autres en Afrique l'iboga. Ces substances élargissent les perceptions, provoquent des visions et des modifications de la conscience. Encadrées par des chamanes, ces pratiques traditionnelles insérées dans leurs cultures et leurs croyances répondent à des demandes préventives et curatives. Elles ne posent pas les problèmes liés aux drogues addictives comme l'héroïne.

Ces substances psychédéliques ont-elles ou pourraient-elles présenter un intérêt en thérapeutique ? Tel est le sujet de cette thèse.

Les psychédéliques sont des molécules mal connues, appelés vulgairement hallucinogènes, confondus avec les drogues alors qu'ils sont loin de tout phénomène de toxicomanie. La classification proposée permet de clarifier cette situation. Trois psychédéliques seront analysés : l'Ayahuasca, hallucinogène des ethnies amérindiennes de la forêt amazonienne, pratiqué depuis des millénaires jusqu'à nos jours. Le LSD, le plus connu, obtenu par synthèse à partir de dérivés de l'ergot de seigle. Et enfin la kétamine, le plus prometteur, anesthésique utilisé lors des opérations chirurgicales, est un psychédélique à faible dose.

Ces extraits de plantes ou substances ont déjà fait l'objet de nombreux travaux cliniques pendant plus de 60 ans de recherche. La synthèse de ces différentes propriétés thérapeutiques dont disposeraient ces substances est présentée. Elle montre leur intérêt thérapeutique dans le traitement de maladies comme les névroses, les addictions, la dépression, etc...

Ces travaux ont coïncidé dans les années 60 avec le mouvement hippie, puis ont été interrompus et ces substances ont été classées comme stupéfiants. Cela limitait et rendait difficile toute évaluation clinique nouvelle. Pourtant les essais cliniques ont été repris dans les années 90. Ces recherches montrent de façon générale l'intérêt des psychédéliques en thérapeutique quand ils sont accompagnés d'un suivi médical.

CHAPITRE I

Historique et définition des psychédéliques

*“Si les portes de la perception étaient dégagées, toute chose apparaîtrait à l’homme
comme elle est, infinie” William Blake*



Figure 1 : Peinture d’une cérémonie de chamans Huichol qui utilisent le Peyotl (Schultes, 2000)

1 Histoire et définition des psychédéliques

1.1 L'histoire des psychédéliques à travers les civilisations

Il y a des milliers d'années, on ne parlait certes pas de LSD, mais les hallucinogènes étaient déjà bien présents. Ce sont les botanistes, aidés des historiens et des ethnologues qui nous ont permis de retracer l'utilisation des plantes hallucinogènes au travers des peuples et de l'histoire. Ce n'est qu'à partir du XIX siècle que les chimistes ont permis d'identifier les principes actifs que renfermaient ces plantes, cactus, champignons ou même des animaux (comme les sécrétions cutanées du crapaud du Colorado sont riches en MeO-5 DMT (5-méthoxy-diméthyltryptamine) (Fleurentin, 2011) (Fleurentin, 2005).

À travers le monde il y a au moins un hallucinogène par région qui joua un rôle important dans la vie des peuples. Citons quelques exemples de plantes hallucinogènes qui sont consommées sur la planète depuis des millénaires.

Pour commencer, l'Afrique est la région qui compte le moins d'hallucinogènes connus, mais elle possède tout de même l'iboga, dont la racine est utilisée par les Pygmées et diverses tribus du Gabon, du Congo, du Cameroun dans les cérémonies du Culte du Bwiti. Cette racine d'iboga est connue de ces peuples depuis plus de 2000 ans. D'après les traditions de la religion Bwiti, l'iboga serait « l'Arbre de la connaissance » retrouvé dans la Bible (Ravalec, 2004).

L'utilisation des champignons hallucinogènes date de plusieurs milliers d'années, on a retrouvé des peintures sur des rochers représentant des champignons au Sahara en - 7000 avant J-C. La consommation de champignons était utilisée pour entrer en communion avec les Dieux, le divin ou pour des rituels (Weniger, 2009).

L'Eurasie, est riche en plantes hallucinogènes. Un des hallucinogènes les plus connus, trouvé sur le continent eurasiatique, est l'amanite tue-mouche, consommé par les tribus sibériennes. Ce champignon entre aussi probablement dans la composition du soma, boisson enivrante à usage sacrificiel. Il y a aussi le datura qui est répandu sur les vastes régions de l'Asie et du Moyen Orient. En Asie du Sud-Est, différents hallucinogènes encore mal connus sont employés. En Inde on utilisait la noix de muscade pour ses effets narcotiques. En Asie central, les tribus du Turkestan faisaient des infusions avec les feuilles d'une menthe arbustive, *Lagochilus inebrians* qui provoque un effet d'apaisement et d'enivrement.

En Australie, les tribus consommaient le pituri qui était l'hallucinogène le plus utilisé chez les Aborigènes Australiens. Cette préparation provenait de la plante *Duboisia* qui comportait de la nicotine, de la scopolamine et de l'hyoscyamine.

L'Amérique du Nord ne possède pas beaucoup de plantes hallucinogènes connues, il y a tout de même l'amanite tue-mouche et quelques espèces de *Datura*. Dans le nord du Canada, les Indiens mâchaient les racines d'acore pour leurs propriétés thérapeutiques ainsi qu'hallucinogènes. Les Indiens du Texas et des régions avoisinantes consommaient le haricot à mescal depuis 6000 à 7000 ans, produisant des visions pendant les rituels. Puis il fut remplacé par le peyotl (Schultes, 2000). Parmi toutes les populations du monde, ce sont les indigènes du Mexique qui firent le plus grand usage des plantes hallucinogènes avec le peyotl (*Lophophora williamsii*) qui est sûrement un des cactus sacrés les plus importants. De manière plus globale, l'usage du peyotl par les Amérindiens pour des rituels remonte à 3000 ans ou plus. Et ce cactus est toujours activement consommé dans une pratique spirituelle et religieuse. Pour preuve en 1918, dans l'Oklahoma aux États-Unis, il y a eu la création de la Native American Church qui est un mouvement religieux syncrétique (*qui mélange les influences*). La Native American Church est aujourd'hui connue pour l'utilisation du peyotl en toute légalité ; une dérogation autorise les membres à l'utiliser pour leurs sacrements. Toujours au Mexique certains champignons avaient la même importance sacrée : comme le Teonanácatl (terme Aztèque) et qui contient de la psilocybine. Ils sont encore actuellement consommés au cours de rites religieux.

Les Mexicains consomment encore une vingtaine d'espèces de champignons, ainsi que des graines d'ololiuqui (*Ipomoea tricolor* et *Turbina corymbosa*) qui étaient utilisées dans la religion aztèque. En Amérique centrale, les champignons hallucinogènes avaient une place centrale dans la culture Maya et dans leur monde sacré. On a retrouvé des sculptures et des peintures sur des vases funéraires en leur honneur. On a aussi découvert des effigies en pierre, ornées d'une tête humaine ou animale et surmontées d'une couronne d'ombrelle de champignon datant de 1000 ans avant JC (Weniger, 2009) (Schultes, 2000).



Figure 2 : Sculpture Maya représentant l'usage des champignons psychédéliques (Schultes, 2000).

Toutes ces substances ont des propriétés dite enthéogènes, ce qui signifie qu'elles induisent un état de conscience modifié, utilisées à des fins religieuses, spirituelles ou chamaniques.



Figure 3 : Codex Magliabechiano, reproduction en photochromographie datant de 1904 (Weniger, 2009).

Cette peinture représente le dieu aztèque des mondes souterrains se manifestant à un autochtone suite à la consommation de champignons hallucinogènes (Weniger, 2009).

Les hallucinogènes sont les plus anciens psychotropes du monde. On peut penser que les hallucinogènes sont probablement les premières drogues connues de l'humanité suite à la rencontre avec les champignons. Certains historiens et scientifiques ont fait de cette rencontre avec les hallucinogènes le début même de l'humanité. Il est possible que les premières religions du monde aient été le culte de champignons hallucinogènes chez les Sumériens et les Babyloniens. Il ne fait aucun doute que les hallucinogènes ont joué un rôle important pour un grand nombre de civilisations, dans leur communion avec Dieu (Valleur, 2005).

En Europe, les plantes hallucinogènes étaient très utilisées durant l'antiquité avec les pratiques magiques, la sorcellerie, etc... Les plantes utilisées étaient des solanacées (stramoine, mandragore, jusquiame et belladone).

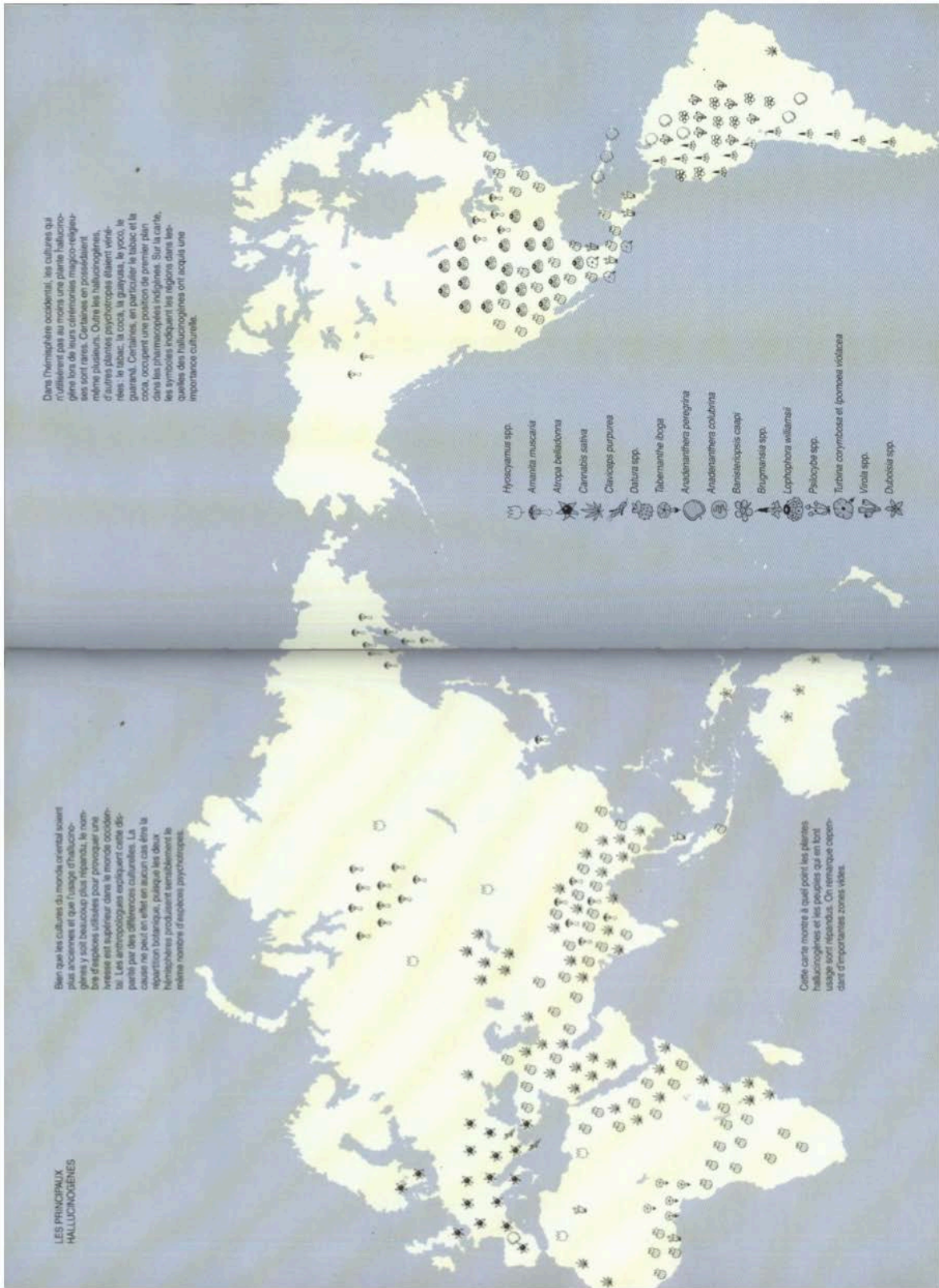


Figure 4 : Cartographie des psychédéliques dans le monde (Richard Evans Schultes, 2000).

Au Moyen Âge, l'ergot de seigle champignon parasite (*Claviceps purpurea*) se développant dans le grain de seigle, empoisonna des milliers de consommateurs. Leur ingestion provoquait de fortes crises hallucinatoires, des délires, et pouvait conduire à la mort, on parlait « du mal des ardents » et « du pain qui rend fou ». En 1938 le chimiste Albert Hofmann travailla à la mise au point d'un stimulant circulatoire pour les laboratoires Suisse Sandoz, il étudia notamment une molécule vasoconstrictrice présente dans le champignon parasite et qui se développe dans l'ergo de seigle. Il synthétisa différents dérivés amides de l'acide lysergique. Cinq ans plus tard alors qu'il manipulait un des dérivés : le 25ème de cette série, une minuscule goutte de diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) tomba sur sa peau et pénétra dans son système sanguin, c'est là qu'il ressentit les premiers effets et découvrit le LSD (Voyage au coeur du LSD, 2009).

En 1894 l'allemand Arthur Heffter isola et identifia la molécule du Peyolt : la mescaline. Elle fut synthétisée par Ernst Späth en 1919. Et fut en 1953 expérimentée par l'écrivain-philosophe Aldous Huxley accompagné par le psychiatre Humphry Osmond ; il décrivit de manière très précise les effets et les différentes perceptions de la substance, et écrivit le fameux ouvrage "The Doors of Perception".

Durant les années 60, le LSD devient le psychotrope symbolisant la contre-culture en Amérique et de la culture hippie. Elle représente une autre manière de penser et de voir le monde. De nombreux musiciens comme The Doors, Jimi Hendrix, et Pink Floyd en ont consommé, créant ainsi le rock psychédélique. De même, pour la peinture, le cinéma et dans l'art de manière générale, le LSD a eu une part importante. On remarque bien, quelles que soient les époques ou les régions, que les hallucinogènes ont traversé les civilisations et les peuples.

Le drame de 68

Les psychédéliques sont les outils de l'exploration de l'esprit humain les plus prometteurs que la psychiatrie ait découvert. À partir des années 40 les philosophes, les chercheurs, et les médecins se sont engagés avec enthousiasme dans cette voie prometteuse. Mais la société occidentale et la médecine moderne, ont été apeurées par la découverte de ce nouveau concept, de l'impact et du choc que peut apporter la perception d'autres réalités. Par manque de connaissance, et par l'avènement du LSD qui était utilisé hors de tout contrôle, la FDA américaine (Food and Drug Administration) prit peur et interdit toutes recherches avec les psychédéliques sur l'Homme. En 1970, le CSA (Controlled Substances Act) interdit toutes formes de consommation des psychédéliques. Puis le reste

du monde occidental suivit les USA sous le signalement de l'ONU. Pourtant, les chercheurs, après moins de 30 ans de recherche avaient publié des résultats très prometteurs : plus de 700 articles qui attestaient de la sécurité et de l'efficacité des psychédéliques, avec un total de 40 000 patients. Tous ces chercheurs, durent donc stopper toutes leurs activités... (Chambon, 2009).

Vers une renaissance?

En 1992 la FDA autorisa de nouveau la recherche sur l'Homme. Il y a aussi émergence de 3 associations Américaines et 3 associations Européennes qui jouent un rôle majeur dans le financement et dans le soutien des études sur les psychédéliques. On peut citer la MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies), la HRI (Heffter Research Institute), la CSP (Council on Spiritual Practices), Fondation Beckley (Royaume Uni), la SaePT en Suisse et la Société Psychédélique Russe.

Aujourd'hui plusieurs pistes de recherches cliniques sont en cours d'étude : la psychothérapie assistée par psychédélique (PAP), la psilocybine, le LSD, la MDMA, et la kétamine sont de nouveau évalués, notamment aux États-Unis, en Angleterre, en Suisse et en Russie. Il existe aussi des études de psychoethnopharmacologie sur l'ibogaïne ainsi que sur l'Ayahuasca, qui sont des plantes psychédéliques utilisées respectivement en Afrique et en Amérique du Sud. Il existe aussi des études en sciences fondamentales (biologie, neurologie, pharmacologie) sur les psychéliques (Chambon, 2009). Devant le nombre d'études sur les psychédéliques, j'ai focalisé mon travail de thèse sur 3 psychédéliques : l'Ayahuasca, le LSD et la kétamine. J'ai voulu aborder un psychédélique couramment utilisé : l'Ayahuasca. Une tryptamine : le LSD, qui est le psychédélique synthétisé le plus connu. Et enfin, la kétamine, couramment utilisée de nos jours en anesthésiologie, qui à faible dosage provoque des effets psychédéliques. La MDMA ne sera pas développée. Bien que faisant partie de la célèbre classe psychédélique des phényléthylamines, elle possède une base amphotaminique, ce qui fait d'elle une substance à mi-chemin entre une amphotamine et un psychédélique.

1.2 Définition des psychédéliques

Le terme psychédélique signifie «révélateur d'âme» ou « qui rend l'âme visible, manifeste». Le terme a été inventé en 1956 par le psychiatre Humphrey Osmond dans un échange avec Aldous Huxley qui voulu explorer les portes de la perception (Huxley, 1954).

En découle le terme plus général «psychédéisme» emprunté par la culture, le cinéma, la musique, ou même la peinture, symbolisant un art conceptuel commun, qui cherche à développer, à ouvrir les perceptions, permettant des réflexions sur l'esprit humain.

Puis arrive le terme des substances psychédéliques, ou des psychotropes psychédéliques. Aldous Huxley les voyait comme «des outils de l'exploration du cerveau humain». Les psychédéliques font partie des hallucinogènes. Les hallucinogènes psychédéliques sont une sous classe des hallucinogènes, tout comme les hallucinogènes dissociatifs et les hallucinogènes délirants. « Un hallucinogène est une substance chimique psychotrope qui induit des hallucinations, des altérations des perceptions, de la cohérence de la pensée et de la régularité de l'humeur, mais sans causer de confusion mentale persistante ou de troubles de la mémoire aux doses usuelles. Cet état est aussi appelé état modifié de conscience » (Richard, 2004). Les hallucinogènes psychédéliques ont pour mécanisme commun d'agir principalement sur le système sérotoninergique. Les plus courants sont le LSD, les psilocybes, et la mescaline.

1.3 De la vulgarisation du terme hallucinogène

On emploie le terme « hallucinogène » qui est un terme général, pour les psychédéliques. On pense qu'il devrait provoquer des hallucinations. Mais ce n'est pas le cas, ils ne produisent pas d'hallucinations aux doses usuelles ; une hallucination est « une perception sans objet », or un psychédélique (sauf à très hautes doses) ne produit pas de perception sans objet (aucun élément n'est rajouté sur le champ visuel), mais seulement une altération, une déformation des perceptions (lignes, couleurs, etc...), et induit aussi un cheminement différent des pensées et une facilité à faire des introspections. Le mythe de l'éléphant rose est tombé à l'eau. Selon David Nichols professeur de pharmacologie aux États Unis: « Le terme hallucinogène a été créé originellement dans l'idée que ces substances produisent des hallucinations, un effet, cependant, qu'elles ne provoquent pas habituellement, aux doses typiques. Donc ce terme est erroné. » (Chambon, 2009)

Si les visions provoquées par les psychédéliques étaient seulement dues à une hyperstimulation du néocortex (selon la logique scientifique), elles ne seraient pas si complexes, ni pertinentes et pleines de sens. Les hallucinations chez les psychotiques sont rares et sont essentiellement dues à une atteinte toxique du cerveau ; le sujet est alors atteint d'une grande confusion mentale. Or sous psychédélique le patient a toute sa conscience et a notion qu'il est dans une autre réalité.

1.4 Vers une définition plus précise

Reprenons une définition des hallucinogènes psychédéliques, celle du psychiatre Français Olivier Chambon, qui est plus rigoureuse et plus précise que les définitions plus générales que l'on peut trouver communément. « Un psychédélique est une substance naturelle ou synthétique, dont la consommation entraîne des changements aux niveaux physique, émotionnel, mental et spirituel. C'est un médicament efficace et puissant n'entraînant pas de dépendance physique. Il peut être employé avec sécurité pour l'organisme et l'esprit, moyennant le respect de précautions d'utilisation bien précises. Un psychédélique n'est pas une drogue. » (Chambon, 2009).

Au premier abord, la définition peut surprendre, mais reprenons là : « Ils n'entraînent pas de dépendance physique, ce n'est pas une drogue. » Effectivement, les drogues (le terme vulgarisé et non le terme en botanique) entraînent une dépendance physique et/ou psychique car elles agissent sur le système de récompense, l'organisme en a donc continuellement besoin sinon l'individu ressent une sensation de manque qui peut être plus ou moins forte en fonction de la substance, de la dose et de la fréquence de la prise. Les psychotropes psychédéliques n'agissent pas sur le système de récompense, le système dopaminergique souvent mis à mal par les consommateurs de cocaïne ou autres amphétaminiques, ni sur l'endorphine (groupe des opiacés), mais sur le système sérotoninergique. De ce fait, pas de dépendance physique, pas de dépendance psychique : le voyage étant « fort » mentalement, l'individu n'a pas l'envie d'en reprendre continuellement. De plus, comme nous le verrons par la suite, une de leur première indication est le traitement de la toxicomanie.

À la différence des autres médicaments, les psychédéliques nécessitent l'engagement du patient, il doit y avoir une participation active du sujet. Se traiter par un psychédélique, c'est être à mi-chemin entre la prise d'un médicament et un suivi psychothérapeutique.

Tableau de comparaison des drogues et des psychédéliques :

Drogues	Substances psychédéliques
Dépendance physique importante	Pratiquement pas de dépendance physique. Utilisées avec efficacité démontrée dans le traitement des dépendances aux drogues

Utilisation récréative	Utilisation avec une intention spirituelle ou thérapeutique, ces substances faisant aussi contacter des côtés difficiles de l'inconscient, ce qui les rend naturellement peu attractives pour un usage festif
Fuite de la réalité	Perceptions plus aiguës des réalités externes et internes. Prise en compte de dimensions cachées de la réalité et d'autres réalités inaccessibles aux états de conscience ordinaires
Danger pour soi, au niveau physique, émotionnel, psychologique ou spirituel	Utilité thérapeutique au niveau psychologique et physique. Quasi-innocuité quand pris dans des conditions de bon encadrement
Danger pour autrui ou pour la société	Souvent amènent l'individu à s'engager de manière utile et empathique vis-à-vis des membres de la société
Pas de recherche qui en montre l'utilité. Ou rapport bénéfice/risque trop faible	Nombreuses recherches scientifiques en montrant l'utilité
Effets négatifs sur la société. Souvent associées à des réseaux mafieux (cocaïne) ou soutenues par des groupes de pression (alcool)	À l'origine de structure philosophique et religieuse, de nombreuses civilisations et sociétés anciennes
Aucun enseignement véritable ni aucune compréhension profonde tirés de la consommation	Enseignement spirituel profond procuré par la substance, révélations essentielles sur l'individu lui même, modifiant positivement sa vie et ses rapports à ce qui l'entoure

Tableau 1 : comparatif Drogues et psychédéliques (Chambon, 2009).

Les informations de ce tableau ont été démontrées par des travaux de recherche clinique.

1.5 Pour aller plus loin

Psychédéliques et réalité

Essayons de comprendre ces « hallucinations ». Pour cela, il faut déjà expliquer le fonctionnement de notre cerveau. Par analogie, notre cerveau est en quelque sorte un processeur qui est capable de décoder le réel et « d'halluciner » la réalité sous-jacente. Car nous ne voyons pas le réel, qui est composé de champs d'énergie en mouvement, avec très peu de matière et beaucoup de vide. Notre cerveau décode continuellement ces flux d'énergies et « l'hallucine » sous forme d'UNE réalité, celle que nous connaissons, mais certainement pas LA réalité. Les psychédéliques provoquent un autre décodage, une hallucination d'une autre réalité. Cela peut s'expliquer par le fait que de nouveaux canaux de perceptions, ou d'anciens qui avaient été fermés sont de nouveaux en activité grâce à la substance psychédélique.

Le psychiatre Olivier Chambon propose une autre analogie en faisant un rapprochement avec le film Matrix. À un moment crucial du film on propose au protagoniste 2 choix :

- De prendre la pilule bleue : ce qui signifie de rester dans le monde que nous connaissons (le monde créé par la Matrice, qui n'est pas le réel) symbolisant notre influx sérotoninergique habituel, notre sérotonine du quotidien dans laquelle baigne notre cerveau et nous fait «halluciner » cette réalité.
- Ou bien de prendre la pilule rouge : « la substance psychédélique » qui lui permettra de rentrer dans la Matrice. De voir le monde réel.

Les psychédéliques sont donc perçus comme des outils pour voir d'autres réalités. La question qui suit est : les psychédéliques révèlent-ils le matériel psychique qui se trouve enfoui dans l'inconscient ? Ou les psychédéliques permettent-ils de voir les autres mondes ou réalités parallèles qui existent, indépendamment de l'expérimentateur ? La réponse est double et essentielle pour la compréhension : une faible dose de psychédélique révèle l'inconscient (thérapie psycholytique) et une forte dose de psychédélique révèle l'extra-conscient (thérapie psychédélique) c'est à dire qui ne provient pas de l'inconscient mais d'entités externes à la personne : mondes invisibles, expériences mystiques, etc... On sort du simple inconscient Freudien (Chambon, 2009). Nous verrons ces thérapies dans les chapitres suivants.

Psychédéliques et l'extra conscient

Essayons de définir la connexion entre l'individu et l'extra conscient. Pour cela citons Albert Hofman qui l'explique : « Dans les états de conscience normaux, dans la réalité quotidienne, le moi et le monde extérieur sont séparés ; on fait face au monde extérieur. [...] Dans l'ivresse au LSD, les frontières entre le Moi connaissant et le monde extérieur disparaissent plus ou moins selon l'importance de l'ivresse. [...] Une partie du Moi s'identifie au monde extérieur, aux choses ; elles commencent à vivre, elles sont investies d'un autre sens plus profond. Cela peut-être ressenti comme un changement harmonieux, mais aussi démoniaque, comme une transformation lente s'accompagnant d'une perte du Moi habituel et déclenchant des crises de frayeur. Dans les changements positifs, le nouveau Moi se sent dans une harmonie proche de la béatitude avec les choses du monde extérieur, et donc aussi avec ses semblables. Cette expérience peut aller jusqu'au point où le Moi et la Création ne font qu'un. Cet état [...] s'apparente à l'illumination religieuse spontanée, à l'unio mystica (extase mystique). Dans les deux états, qui ne durent le plus souvent qu'un instant atemporel, la réalité vécue est inondée d'un éclat qui trouve son origine dans la réalité transcendante » (Hofmann, 1997).

Théorie et philosophie sur les psychédéliques

Voici une approche complémentaire sur le « rôle » de notre cerveau, et ainsi la résultante de la perturbation du cerveau par les psychotropes psychédéliques. « *Ce qu'il (le philosophe Bergson) suggère, c'est que la fonction du cerveau, du système nerveux et des organes des sens est, dans l'ensemble, éliminative, et non productive. Toute personne est, à tout moment, capable de se souvenir de tout ce qui lui est jamais arrivé, et de percevoir tout ce qui se produit partout dans l'univers. La fonction du cerveau et du système nerveux est de nous empêcher d'être submergés et confus sous cette masse de connaissances en grande partie inutiles et incohérentes, en interceptant la majeure partie de ce que, sans cela, nous percevrions ou nous rappellerions à tout instant, et ne laissant que ce choix très réduit et spécial qui a des chances d'être utile en pratique* » (Huxley, 1954).

D'après cette théorie extraite du livre d'Aldous Huxley, le cerveau nous permet de nous concentrer sur l'essentiel : se nourrir, se reproduire, voire réfléchir, et il élimine toutes les perceptions superflues. Sous psychédéliques, nos canaux et nos récepteurs s'ouvrent, les perceptions deviennent infinies et nous pouvons contempler la moindre chose pendant des heures, cette même chose qui aurait été insignifiante dans notre réalité. Par exemple, voici comment Huxley décrit « un pied d'une chaise » sous influence de Mescaline. « *Les pieds, par exemple, de ce fauteuil – combien miraculeuse était leur tubularité, combien*

surnaturelle l'égalité polie de leur surface ! Je passais plusieurs minutes – ou fut-ce plusieurs siècles ? – non pas simplement à contempler ces pieds en bambou, mais à les être effectivement – ou plutôt à être moi-même en eux ; ou, pour être encore plus précis à être mon non-moi dans le non-moi qui était mon fauteuil » (Huxley, 1954). L'intellect et la conscience « d'être » ne sont pas diminués. Les perceptions, les couleurs, les sons, les ambiances sont décuplés, d'innombrables nuances apparaissent. Mais la volonté d'entreprendre diminue. Le sujet sous psychédélique n'a rien envie de faire, les choses importantes et pour lesquelles en temps ordinaire il se serait préoccupé, deviennent inintéressantes, il ne veut pas s'embêter avec ça, pour la simple et bonne raison qu'il a des choses plus fascinantes pour occuper sa pensée.

Mode de fonctionnement au niveau du système nerveux central

Lors d'une prise de psychédéliques, c'est principalement le cortex frontal qui est stimulé. Cela a été démontré pour les psilocybes, (Vollenweider, 1998) la mescaline (Hermle L, 1998) ainsi que la kétamine en mesurant la métabolisation du glucose (Vollenweider, 1998). La modification de la conscience s'effectuerait au niveau du circuit entre le cortex, le thalamus et le striatum. Ce circuit complexe sert à la collection, au traitement et à la transmission des informations de la conscience. Le thalamus sert à réguler les informations et relayer les afférences sensibles et sensorielles. Les psychédéliques modifieraient le filtrage du thalamus et notre cerveau percevrait donc une gamme beaucoup plus large de stimuli sensoriels. Ce système de filtre sert à ce que nous ne soyons pas submergés par une quantité d'informations trop élevées et ingérables.

Quant à leur mode d'action au niveau pharmacologique, elle diffère d'une substance à l'autre et fera l'objet d'un prochain chapitre.

Réflexion sur une première piste d'utilisation des psychédéliques

Les expériences psychédéliques sont enrichissantes pour l'individu (à condition qu'elles soient bien encadrées par un professionnel de santé) mais ne pourraient-elles pas être d'intérêt en médecine ? Les psychédéliques pourraient être utilisés pour la psychothérapie. En effet, un psychiatre qui effectue une psychothérapie cherche à creuser l'inconscient du patient, de façon à identifier la cause de son trouble psychologique. En temps normal, les psychothérapies sont longues : plusieurs mois, voire plusieurs années. Avec les substances psychédéliques, qui sont par définition « des révélateurs d'âme » il en est tout autrement : les psychédéliques manifestent les contenus psychiques de l'inconscient, ils « permettent d'extraire de façon rapide un matériel psychique extrêmement

riche et d'une grande cohérence qui pourra ensuite être retravaillé par diverses méthodes de psychothérapie » (Chambon, 2009).

En psychiatrie, les traitements médicamenteux proposés comme les narcotiques, ou autres dépresseurs du système nerveux central vont enfouir le matériel psychique, de façon à calmer temporairement le patient, vont atténuer les problèmes et les conflits du patient en les faisant apparaître moins lourds et moins importants. Les psychédéliques, au contraire, les découvrent et les font vivre intensément. Ils sont ainsi plus clairement discernables et plus facilement accessibles à la psychothérapie. On parle alors de PAP *Psychothérapie Assisté par Psychédélique*. Le principe repose sur le déclenchement d'un « électrochoc » mental, une expérience mystico-religieuse, pendant la séance sous psychédélique. À partir de là, et avec la psychothérapie, il se produit une restructuration de la personnalité du sujet. Les psychédéliques jouent un rôle de catalyseur du processus de guérison psychique. Mais ce ne sont pas des médicaments magiques. Prendre un psychédélique mène à revoir entièrement son rapport à la thérapie. La substance permet de montrer ce qu'il faut changer, donne des clefs précises, en enlevant progressivement, couche par couche les voiles de ses illusions et de ses fausses idées. Il semblerait aussi que des psychédéliques créent des moments de lucidité intense. Mais la guérison se fera par le patient : par le travail de l'intégration. Il semblerait que les PAP activent les mécanismes endogènes d'auto-guérison.

1.6 Les principaux effets indésirables

1.6.1 Psychédéliques et psychoses

Il est courant de penser que les psychédéliques peuvent induire des psychoses. Qu'en est il vraiment ? Les psychédéliques n'induisent pas de psychoses mais peuvent en révéler si le patient avait une psychose sous-jacente. Une psychose qui se serait révélée dans tous les cas par la suite. Il est évident que les traitements par PAP nécessitent un bon encadrement, un bon environnement, ainsi qu'une préparation de plusieurs jours avant la prise de psychédéliques, ainsi qu'après.

D'après une étude de Malesson en 1971, sur 4300 sujets et 49500 doses de LSD le taux de crises psychotiques durables était de 0,9% (Malleon, 1971). Et d'après le docteur Cohen en 1962, sur 1200 sujets sains il y a eu un seul cas de crise psychotique soit 0,08% chez les sujets sains, et de 0,18% chez des patients (Novak, 1997).

En comparant ces résultats avec l'incidence de ces troubles dans la population globale, cela dédouane définitivement les psychédéliques. Il semblerait que les

psychédéliques n'induisent pas de psychoses *de novo*, ils les révéleraient seulement. Il n'a jamais été démontré de lien entre les psychédéliques et la formation d'une psychose chronique. À la différence de l'alcool qui en utilisation chronique peut provoquer le syndrome de Korsakoff (appelé aussi psychose de Korsakoff) qui est un trouble neurologique avec des syndromes de psychoses.

Le principal risque est que du « matériel psychique » ressorte de l'inconscient du patient, et soit alors mal perçu par celui-ci, l'amenant à avoir des émotions négatives ou des symptômes psychosomatiques. Là aussi, les séances de PAP qui nécessitent une préparation avant et un suivi après la prise de psychédélique limiteraient les risques (McCabe, 1977).

1.6.2 Le bad trip

Le bad trip ou « mauvais voyage » est une mauvaise expérience pouvant survenir pendant la prise de psychédéliques. Il peut se caractériser par une forte montée d'angoisse, par des crises de phobie, une paranoïa, une crise de panique. Les causes peuvent être multiples : état psychologique, environnement, quantité de substance ingérée. C'est sûrement l'effet indésirable le plus courant, mais il est souvent passager. Là aussi, il nécessite une bonne préparation en amont, un rapport de confiance avec le thérapeute, et un environnement agréable, cela minimisera grandement le risque de bad trip.

Comme les émotions sont décuplées avec les psychédéliques, les comportements à risques ne sont pas négligeables chez une personne non préparée ou non encadrée. Dans de rares cas, le bad trip a pu amener à des agressions envers soi-même ou envers d'autres personnes (Strassman, 1984), et dans des cas encore plus rares de défenestration. La majorité des bad trips se limitent à des crises d'angoisse, le risque de passage à l'acte, infime, est tout de même possible. Il faut donc que les chercheurs et le personnel soignant prennent toutes les mesures et les précautions nécessaires pour en éviter la survenue. Le psychiatre Johnson a publié en 2008 dans le journal de psychopharmacologie : *Les recommandations de sécurité pour le traitement des patients avec les psychédéliques* (Johnson, 2008).

En plus de l'attention portée par les thérapeutes, le lieu doit être adéquat. Un lieu qui évoquerait un sentiment religieux (par exemple l'église UDV (União do Vegetal) où les fidèles prennent de l'Ayahuasca) aurait de grandes chances de provoquer une expérience mystique et spirituelle. À l'inverse, prendre un psychédélique de manière festive dans un lieu anxigène, avec le sentiment de peur d'une répression policière augmenterait le risque de

paranoïa et de bad trip. Les premières expériences du LSD étaient effectuées dans des hôpitaux anxiogènes, sans fenêtre, éclairé par des néons blancs, avec du personnel soignant en blouse blanche, cela favorisait les bad trips. Les chercheurs se sont vite rendus compte, qu'il fallait un lieu plus agréable, avec notamment une musique calme en fond. C'est pour cela que les chamanes chantent tout du long lors des cérémonies à l'Ayahuasca (Chambon, 2009).

Enfin, les bad trips peuvent évoluer vers une transformation thérapeutique lorsqu'ils sont maniés par un psychothérapeute expérimenté. C'est à dire que le psychothérapeute a déjà dû vivre une expérience sous psychédélique pour en comprendre l'essence même. Le psychiatre Stanislav Grof a écrit des procédures pour les thérapeutes pour passer d'un bad trip à une expérience transcendante (Grof, 1993).

1.6.3 Flash-Backs et HPPD

Ces effets indésirables correspondent à des interférences visuelles simples (des points, des grillages, des spirales), ainsi que des halos, des flashes, des traînées reliées à des objets en mouvements, la difficulté à distinguer les couleurs, des illusions de mouvements sur les extrémités des champs de vision, survenant bien après la prise de psychédéliques.

L'HPPD (*Hallucinogen persisting perception disorder*) se distingue des flash-backs par sa durée, sa relative permanence, alors que le flash back est transitoire. Le flash-back replace sur une courte durée le consommateur dans un état qui peut être similaire à son état sous psychédélique, et ce plusieurs mois après la précédente prise. La probabilité de développer un HPPD après avoir consommé un hallucinogène est inconnue. Dans un article qui retrace 20 études quantitatives entre 1955 et 2001 qui examine ce phénomène, John Halpern et Harrison Pope écrivent que « les données ne permettent pas d'estimer, même grossièrement, la prévalence « stricte » d'HPPD » (Halpern, 2003).

Dans la présentation des résultats préliminaires de recherches en cours, Matthew Baggott et ses collègues de l'Université de Californie à Berkeley ont découvert que les symptômes d'HPPD étaient survenus sur 4,1% des 2679 participants, dans une enquête en ligne sur internet auprès des utilisateurs d'hallucinogènes dans un contexte non médical. Ce nombre peut surestimer la prévalence d'HPPD, car les personnes ayant des problèmes visuels peuvent avoir été plus enclins à remplir le questionnaire des chercheurs (Baggott, 2011).

Sur 36 patients qui ont pris de la psilocybine pour une étude, aucun des 30 patients qui ont été réévalués 1 an après n'ont eu d'HPPD (Griffiths, 2008). Le psychiatre Halpern de l'Harvard Medical School a indiqué qu'ils n'avaient rencontré aucun HPPD dans leur évaluation des 500 membres de l'Église Amérindienne qui avaient pris le peyotl sur au moins 100 prises (Halpern, 2003). Il écrit notamment que le risque d'HPPD est moins fréquent dans un cadre médical que dans un cadre récréatif.

Enfin, au niveau des flash-backs, dans les rares cas où ils apparaissent, ils peuvent être contrôlés par l'utilisateur et sont majoritairement notés comme agréables. (Holland, 2001)

1.6.4 La descente ou crash

Il n'y a pas de descente, ni de fatigue extrême, ni de syndrome dépressif, bien au contraire. N'agissant pas sur le système de récompense, il n'y a donc aucune descente. À la différence de l'alcool et des drogues.

CHAPITRE II

Classification des psychédéliques

2 Classification des psychédéliques

2.1 Classification clinique des hallucinogènes :

Les hallucinogènes sont des psychotropes qui ont en commun d'être désignés comme «des perturbateurs du système nerveux central». Les hallucinogènes sont répartis en 3 classes :

Les hallucinogènes délirants : Ils induisent un état de délire, caractérisé par une extrême confusion et une incapacité à contrôler ses actes. Ils sont appelés délirants parce que leurs effets sont similaires aux expériences de personnes souffrant de fièvres délirantes. Ce groupe comprend des plantes comme la belladone (*Atropa belladonna*), le datura ou la stramoine (*Datura stramonium*), la jusquiame (*Hyoscyamus niger*), la mandragore (*Mandragora officinarum*), et la noix de muscade (*Myristica fragrans*). Le sujet est très distrait et est incapable de distinguer la réalité. Ils provoquent une dissociation très forte de la conscience mais sans être immobilisé. Ces anticholinergiques sont toxiques, provoquent des risques de décès par surdosage, et comprennent également un certain nombre d'effets secondaires comme une déshydratation, une mydriase et des troubles du rythme cardiaque. C'est pour cette raison que nous tenons à différencier les types d'hallucinogènes, et nous ne traiterons que les hallucinogènes psychédéliques qui ne comportent pratiquement pas de risque de surdosage et qui ont un réel intérêt thérapeutique (Bliss, 2001).

Les hallucinogènes dissociatifs : Ils produisent une analgésie, une amnésie et une catalepsie aux doses anesthésiques. Aux doses subanesthésiques, ils produisent un sentiment de détachement de l'environnement, et une dissociation du corps et de l'esprit. L'âme se sépare du corps, et l'individu a l'impression qu'elle flotte au dessus de son corps physique. Les symptômes dissociatifs comprennent la perturbation de la mémoire, de l'identité, de l'estimation des distances, et de la perception (Pender, 1970). D'autres expériences de dissociation comprennent une dépersonnalisation, un sentiment de détachement de son corps, une incapacité à se reconnaître soi-même dans le miroir tout en conservant la conscience que l'image dans le miroir est la nôtre. Les descriptions communes des expériences de dépersonnalisation peuvent se traduire par : se regarder à partir d'une certaine distance (similaire à regarder un film) ; une partie de soi est en action tandis que l'autre partie est en observation (Simeon D, 1997). Par exemple, la salvinorine, le dextrométhorphan, la kétamine, le PCP (phéncyclidine) et l'iboigaine...

Les hallucinogènes psychédéliques : Une substance psychédélique est une substance psychoactive qui provoque des altérations de la cognition et de la perception.

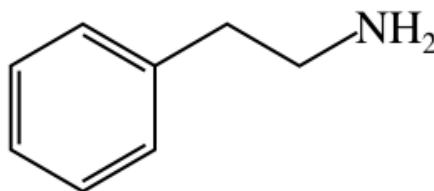
L'effet psychédélique est caractéristique de cette classe. Ils agissent généralement comme agoniste des récepteurs de la sérotonine. Ils comprennent les phényléthylamines (mescaline), et les tryptamines (DMT, LSD, psilocybine). Mais des psychotropes comme la kétamine et l'ibogaïne faisant partie de la classe des hallucinogènes dissociatifs font aussi partie des psychédéliques puisque l'on retrouve chez eux cet « effet psychédélique » propre à cette classe.

2.2 Classification pharmacologique des psychédéliques

Nous ne développerons pas les «hallucinogènes délirants» qui sont des anticholinergiques comme l'atropine, la scopolamine et la hyoscyamine ; ce sont des alcaloïdes qui possèdent une marge thérapeutique trop étroite pour être utilisée. Les «hallucinogènes dissociatifs», qui ont un effet déresseur sur le système nerveux central et un effet analgésique, ne seront pas traités. Cette catégorie contient entre autres le dextrométhorphan (retrouvé dans de nombreux sirops antitussifs), la salvinorine qui est le principe actif de *Salvia divinorum*, et un gaz utilisé en agro-alimentaire : le protoxyde d'azote.

Néanmoins, la kétamine sera tout de même abordée, du fait de son potentiel thérapeutique et de son effet psychédélique à dose subanesthésique. À la différence des autres hallucinogènes psychédéliques qui sont caractérisés par leur action commune en tant qu'agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2A}, la kétamine agit principalement comme antagoniste des récepteurs NMDA.

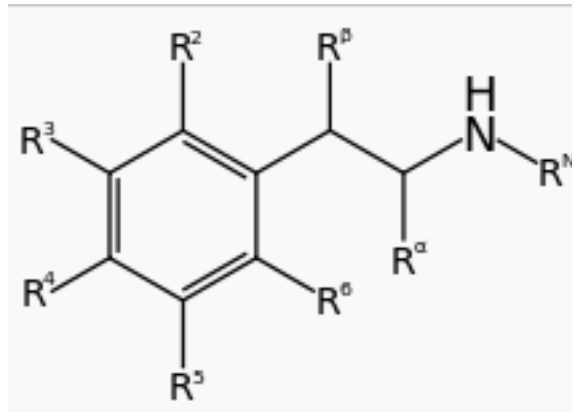
2.2.1 Les phényléthylamines (mescaline, MDMA)



Phényl-éthyl-amine

Ce sont des alcaloïdes monoaminés. Dans le système nerveux central (SNC), les phényléthylamines jouent un rôle de neuromédiateurs. On en retrouve entre autres dans le fromage, le salami et le chocolat, mais il n'y a pas d'effet psychoactif étant donné qu'elles

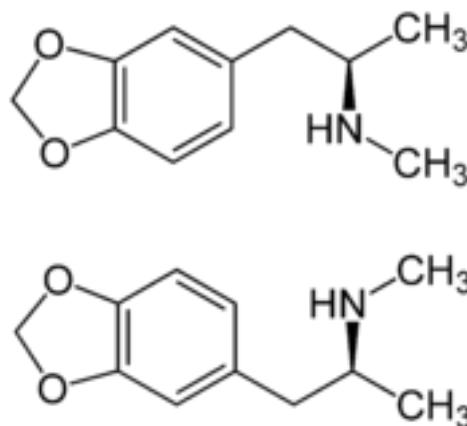
sont dégradées rapidement par l'enzyme monoamino oxydase (MAO-B) qui empêche des concentrations élevées.



Phényléthylamine substitué

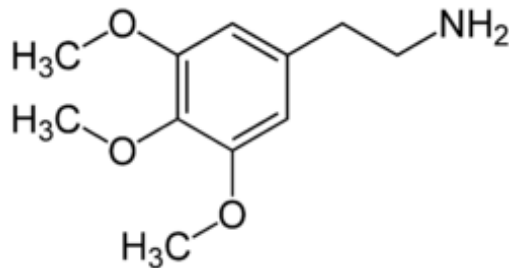
Par l'ajout d'un groupement au niveau des phényléthylamines, la molécule peut appartenir à diverses classes, soit un alcaloïde, soit une hormone (adrénaline), un neurotransmetteur (noradrénaline), un stimulant (amphétamine), un hallucinogène, un anorexigène (Médiateur®), un bronchodilatateur ou un antidépresseur (Bupropion®).

Le chimiste et pharmacologue américain Alexander Shulgin synthétisa des centaines de produits psychoactifs, dont un grand nombre de dérivés de phényléthylamines, en passant par la MDMA, la mescaline et plusieurs dizaines de dérivés de phényléthylamines qu'il inventa lui même. Il écrivit le livre "Les phényléthylamines que j'ai connues et aimées", où il décrit les protocoles de synthèse, d'administration et les commentaires sur les dérivés de phényléthylamines qu'il synthétisa. Il expérimenta lui même et avec des amis proches ses psychotropes. Sa démarche était de mettre en évidence les ouvertures sur le psychisme que procure ces substances. Il est une figure importante dans la communauté psychédélique et il est reconnu par de grands psychiatres et chimistes (Shulgin, 1995).



MDMA

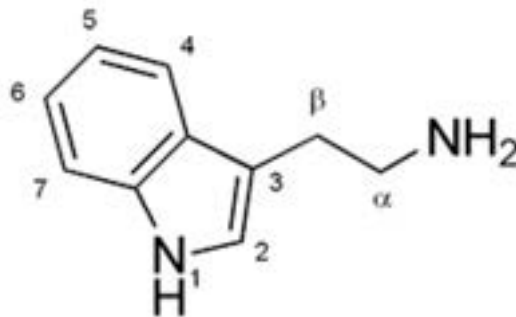
MDMA : 3,4-méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine. Elle a une structure proche de l'amphétamine et de la métamphétamine. C'est une amphétamine psychédélique synthétisée chimiquement. Très utilisée dans les milieux festifs, son nom courant est l'ecstasy.



Mescaline

La mescaline : 3,4,5-triméthoxyphénéthylamine, c'est un phényléthylamine substitué par 3 groupements méthoxy. Elle est d'origine naturelle (dans le peyolt) puis a été synthétisée en 1919 par Ernst Späth (Richard, 2004).

2.2.2 Les tryptamines (avec 3 sous parties)



Tryptamine

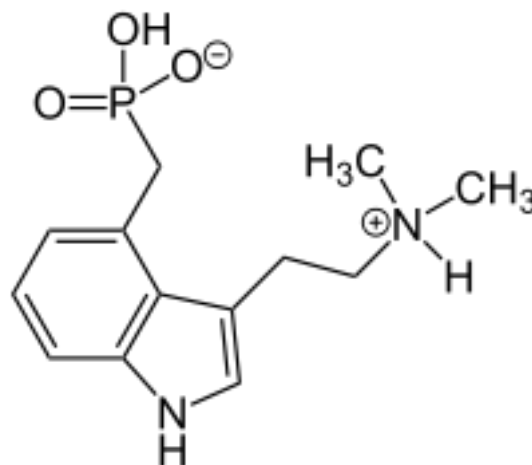
Les tryptamines sont des alcaloïdes de type monoamine qu'on trouve dans les plantes, les champignons et les animaux. Ils sont composés d'un noyau indole auquel est attaché un groupement éthylamine. Les tryptamines sont des hallucinogènes. On peut retrouver ses dérivés dans des plantes (*Psychotria viridis*), des champignons (psilocybe), dans des animaux (crapaud du Colorado) où ils peuvent être synthétisés chimiquement. Cette famille peut être subdivisée en 3 grands groupes : les indolalkylamines simples, les indolalkylamines complexes et l'ergoline.

Les tryptamines dérivent directement de la sérotonine. La sérotonine possède seulement un groupement alcool supplémentaire, d'où son nom 5-hydroxytryptamine (5-HT). C'est pour cela que les dérivés psychédéliques des tryptamines agissent tous sur les récepteurs sérotoninergiques. Les tryptamines ont aussi une structure très proche de l'acide aminé tryptophane d'où son nom « tryptamines ». Alexander Shulgin a d'ailleurs écrit le même ouvrage pour les tryptamines : "Les tryptamines que j'ai connues et aimées".

Bien que les tryptamines et les phényléthylamines agissent principalement sur le circuit sérotoninergique, les phényléthylamines agissent aussi sur 2 autres monoamines : la dopamine et la noradrénaline, ce qui provoque un effet plus excitant par rapport aux tryptamines. On le remarque lors des cérémonies au peyotl (qui contient de la mescaline) où le chant est très rapide, alors que les cérémonies à l'Ayahuasca (qui contient de la DMT) les chants sont beaucoup plus calmes.

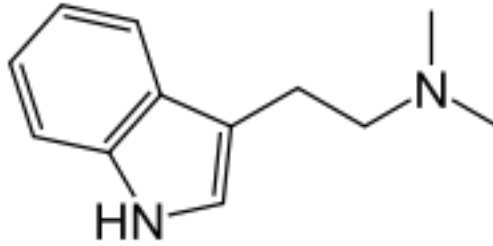
2.2.2.1 Les indolalkylamines simples

Ils comportent entre autres la DMT et la psilocybine.



Psilocybine

La psilocybine, ou 4-hydroxydiméthyltryptamine est un alcaloïde comportant une base indole à laquelle est fixée un groupement acide phosphorique, et deux méthyls sont fixés sur le groupement amine. C'est le principe actif des champignons hallucinogènes psilocybes. Il peut être synthétisé chimiquement mais le coût est élevé. C'est la psilocine (qui est la forme métabolisée de la psilocybine) qui réagit avec les récepteurs sérotoninergiques, c'est un agoniste mixte des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}.

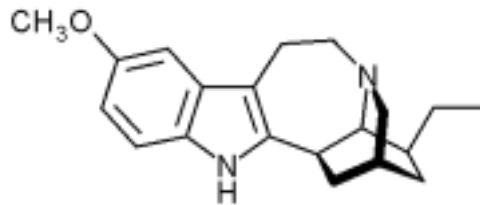


DMT

La DMT, ou diméthyltryptamine peut être synthétisée chimiquement, mais elle est aussi présente dans plusieurs plantes (chez *Anadenanthera*, et *Psychotria* qui entrent dans la composition de l'Ayahuasca). Il a été prouvé que la DMT est aussi produite intrinsèquement par la glande pinéale (ou épiphyse) lors d'un stress hormonal. C'est le premier hallucinogène endogène découvert. C'est un psychédélique puissant, capable aussi de produire des expériences de mort imminente (Barker SA, 2012).

2.2.2.2 Les indolalkylamines complexes

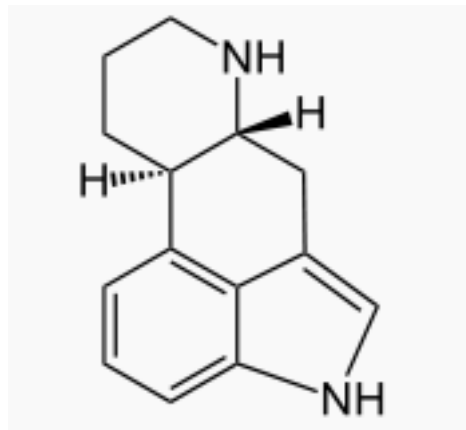
Ce groupe comporte en autres l'iboïgaïne, l'harmine et l'harmaline (alcaloïde végétal aussi présent dans l'Ayahuasca).



Iboïgaïne

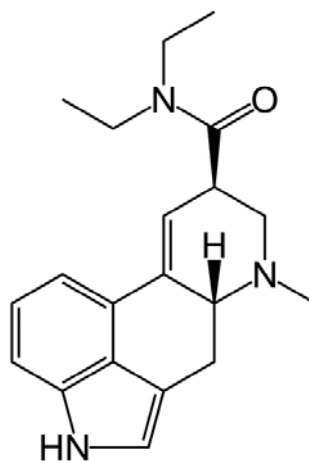
L'iboïgaïne, ou 12-méthoxyibogamine provient d'une plante appelée l'iboga. Elle agit notamment aussi sur le circuit dopaminergique et elle a une activité inhibitrice des monoamines oxydases. Elle agit aussi sur les récepteurs aux opiacés (Richard, 2004).

2.2.2.3 Les ergolines



Ergoline

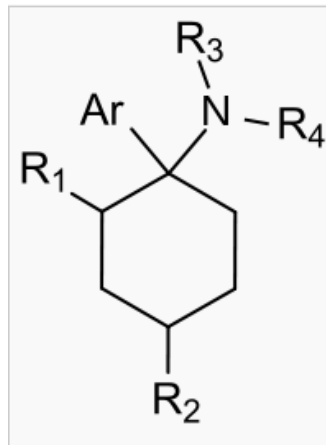
Les dérivés d'ergolines proviennent de l'ergot de seigle. Ils étaient utilisés comme vasoconstricteurs dans le traitement des migraines ou comme traitements pour la maladie de Parkinson. Parmi les psychédéliques, le LSD est un dérivé de cet ergoline.



LSD

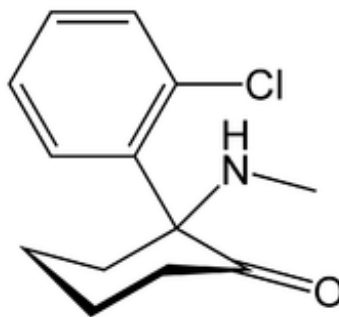
LSD, ou diéthylamide de l'acide lysergique (LSD, LSD-25). Comme son nom l'indique il possède un groupement diéthylamide sur une base d'ergoline. C'est un dérivé de l'acide lysergique (qui est un ergoline), produit à partir d'un microchampignon de l'ergot de seigle. C'est le psychédélique le plus puissant au monde ; il est 100 fois plus actif biologiquement que la psilocybine et 4000 fois plus que la mescaline. Une dose de 100 µg est considérée comme une dose normale de LSD.

2.2.3 Autres psychédéliques et dérivés



Arylcyclohexylamine

Les arylcyclohexylamines sont composés d'un cyclohexylamine lié à un groupe aryle. Si le noyau cyclohexylamine est substitué par d'autres groupements, il donnera entre autres la phéncyclidine (plus connu sous le nom de PCP), la kétamine et la méthoxétamine (ayant un effet proche de la kétamine, en vente libre sur internet jusqu'en août 2013). Ils ont en commun d'avoir des propriétés hallucinogènes et dissociatives.



Kétamine

La kétamine a des propriétés psychédéliques, dissociatives, et anesthésiques à plus haute dose. C'est un inhibiteur de glutamate non compétitif au niveau des récepteurs de NMDA au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal ; cela explique les effets importants sur la mémoire et la conscience (Mion, 2012).

Nous ne développerons pas les structures des diterpènes (sauge des devins), ni les plantes atropiniques qui sont dangereuses pour les non initiés.

Les exemples donnés précédemment sont les psychédéliques les plus couramment utilisés, la liste est exhaustive et elle en contient beaucoup d'autres. Il s'en crée tous les ans

de nouveaux. On peut tout de même citer la MDA (3,4-méthylènedioxyamphétamine), le 2-CB (4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine), le DPT (dipropyltryptamine) pour traiter les addictions à l'alcool, le STP ou DOM (2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine), et le DOB (2,5-diméthoxy-4-bromoamphétamine), etc... Ils deviendront peut être courant dans les années à venir.

2.3 Psychotropes et psychédéliques

Un psychotrope est une substance qui agit au sein du système nerveux central. Il modifie certains processus biochimiques (modification de la circulation des neuromédiateurs) et physiologiques cérébraux (Richard, 2004). Il est important de différencier les différentes familles de psychotropes pour pouvoir situer les psychédéliques au sein de la grande famille des « psychotropes ».

Les psychédéliques sont classés dans le registre des stupéfiants comme les autres drogues (les amphétamines, la cocaïne, l'héroïne, etc...). À défaut d'enfourer le matériel psychique, les psychédéliques ouvrent au contraire les centres nerveux, et révèlent l'esprit plutôt que de l'inhiber. Il est important de bien différencier les 3 classes de psychotropes.

2.3.1 Les stimulants du système nerveux central

Les stimulants du SNC (psychostimulants) comme les amphétamines ou la cocaïne, agissent sur le système dopaminergique (le système de récompense). Cela stimule les fonctions psychiques d'un individu. Ils augmentent le niveau d'éveil et l'activité générale du cerveau et accélèrent le processus mental. Le consommateur est alors plus alerte et plus énergique.

2.3.2 Les dépresseurs du système nerveux central

Les dépresseurs du SNC sont l'alcool, les benzodiazépines, les opiacés, etc... Ces substances dépriment les fonctions psychiques d'un individu en diminuant le niveau d'éveil et l'activité générale du cerveau. Elles relaxent leur utilisateur : celui-ci est alors moins conscient de son environnement. Ces trois familles de psychotropes provoquent les syndromes de tolérance et de dépendance, alors pourquoi n'a-t-on pas interdit l'alcool ? Surtout qu'il est l'un des psychotropes les plus neurotoxiques (De La Monte SM, 2014). L'alcool est autorisé notamment à cause des lobbies, de la religion chrétienne et des traditions culinaires millénaires avec le vin. Comme nous vivons sur une terre chrétienne

l'alcool est légal, par contre dans certains pays musulmans il est interdit. Tandis que le khat est autorisé au Yémen et l'Ayahuasca en Amérique du Sud, car ils ont été utilisés de tous temps. Nous remarquons ici un lien entre la culture et la législation.

2.3.3 Les psychédéliques

Les psychédéliques font partie d'une troisième famille de substances : « Celle qui modifie la qualité de la conscience plutôt que de produire une accentuation ou une réduction des processus mentaux, comme dans le cas des deux familles précédentes » (Chambon, 2009).

CHAPITRE III

Psychédéliques et thérapeutiques

--Ayahuasca--

3 Psychédéliques et thérapeutiques

3.1 Ayahuasca



Figure 4 : Breuvage de l'Ayahuasca

« Dans le nord-ouest de l'Amérique du Sud, il existe une drogue magique dont les Indiens pensent qu'elle libère l'âme du corps de façon qu'elle puisse errer librement et regagner son enveloppe charnelle lorsqu'elle en a envie. L'âme ainsi libérée conduit son possesseur loin du quotidien dans un royaume merveilleux qu'il considère comme la véritable réalité.

L'homme peut alors communiquer avec ses ancêtres. »

(Schultes, 2000)

3.1.1 Préparation

L'Ayahuasca (aussi appelée « liane des morts » ou « liane de l'âme ») est une boisson hallucinogène consommée par les tribus indiennes d'Amazonie. C'est un mélange de plantes, qui contient une plante source de DMT et une autre contenant un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) naturel. La DMT (diméthyltryptamine) est le principe actif qui provoque l'effet psychédélique du breuvage. Mais celui-ci est dégradé par l'organisme, il faut alors utiliser une plante qui contient un IMAO afin de ne pas dégrader la DMT. On associe principalement les feuilles de *Psychotria viridis* (source de DMT) et l'écorce d'une liane : *Banisteriopsis caapi* qui contient les alcaloïdes β -carbolines (qui sont des amines aromatiques tricycliques). Les β -carbolines les plus courants sont l'harmine et l'harmaline. Ce sont ces alcaloïdes qui ont les propriétés d'IMAO. On obtient la préparation Ayahuasca par une décoction aqueuse obtenue par la cuisson prolongée de ces deux plantes. Il existe d'autres associations pour la préparation de l'Ayahuasca mais celles-ci sont les plus couramment utilisées (Bourgey Anne, 2005).

NB : Le terme Ayahuasca est synonyme du breuvage, c'est à dire du mélange des plantes ainsi que sa macération. Mais il peut aussi désigner la plante seule : la liane *Banisteriopsis caapi*. Quand nous parlerons de l'Ayahuasca, nous désignerons le breuvage.

3.1.2 Histoire

L'Ayahuasca sembla être consommée par les Indiens d'Amérique du Sud depuis 4000 à 5000 ans (Richard, 2004). Les chamanes d'Amazonie utilisent ces plantes visionnaires, pour avoir des « réponses » sur le diagnostic et le traitement à apporter aux malades qui les consultent. Elle fut découverte pour la première fois par des occidentaux en 1851, par le botaniste Richard Spruce, l'explorateur anglais avait rencontré au Brésil la tribu amazonienne Tukano du Río Vaupés. Mais ses observations ne furent publiées que beaucoup plus tard. Il expédia tout de même en Angleterre des échantillons de plantes pour des analyses chimiques. Richard Evans Schultes, grand ethnobotaniste et ethnopsychopharmacologue, qui a notamment écrit le livre de référence « Les plantes des Dieux » avec Albert Hofmann publia la première monographie du breuvage en 1957. Les chercheurs français Claudine Friedberg et Jacques Poisson confirmèrent la composition de l'Ayahuasca en 1965 (Schultes, 2000).

3.1.3 Utilisations

Utilisé depuis des millénaires en Amazonie, le « voyage à l'Ayahuasca » s'est démocratisé ces dernières années. Des individus, des groupes et institutions vont jusqu'en Amazonie pour participer à cette cérémonie. Il s'est également exporté en Europe et aux Etats-Unis dans le cadre de pratiques néochamaniques.

Le Brésil, qui est un pays très religieux, a vu naître des églises puisant leur source dans la culture chrétienne, ainsi que dans la culture ancestrale des Indiens d'Amazonie et intégrant leur rituel à l'Ayahuasca pour entrer en communion avec le divin. Il existe notamment l'église Santo Daime et l'église UDV (União do vegetal) qui utilisent ce breuvage dans un contexte de cérémonie religieuse. Ces églises sont totalement légales au Brésil.

Le médecin Français Jacques Mabit a ouvert au Pérou en 1992 le centre Takiwasi, qui vise à traiter les toxicomanes à l'aide de l'Ayahuasca (Mabit, 2012). Plusieurs organismes officiels, dont la DGLDT (Délégation Générale à la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie), ont accordé plus de 230 000€ de subventions au total pour la création de ce centre. (décret n° 96-350 du 24 avril 1996) (Bois-Mariage, 2002).

En 2006, la cour suprême des États-Unis a légalisé l'usage de l'Ayahuasca dans le cadre de son usage au sein de l'église UDV.

Cette plante magique utilisée depuis des millénaires par les chamanes pour soigner les malades, ainsi que par des médecins occidentaux, reste pour l'instant classée en tant que substance vénéneuse dans notre législation Française.

3.1.4 Composition

Les principaux alcaloïdes identifiés (du plus au moins concentré) dans les breuvages sont : l'harmine, la 1,2,3,4-tétrahydroharmine (THH), la N, N-diméthyltryptamine (DMT), l'harmaline, et parfois l'harmol. L'harmaline et l'harmol sont souvent présents en très faibles quantités, ne dépassant pas plus de 5 à 6 % du poids total des alcaloïdes. Toutes ces molécules ont en commun un noyau indole, et elles dérivent du tryptophane comme la sérotonine. L'harmine, la THH, l'harmaline et l'harmol font parties du groupe des β -carbolines. La DMT fait partie de la famille des tryptamines, tout comme l'harmine, la THH, l'harmaline et l'harmol (Mc Kenna, 1999).

Il est intéressant de noter que la présence de DMT a été retrouvée dans le sang, le plasma, l'urine et le LCR humain. Ce qui fait que la DMT est le premier endoalcaloïde

potentiellement psychédélique synthétisé par l'Homme. Bien que présent en très faible quantité. Nous ne connaissons pas encore son rôle (Wyatt RJ, 1973). Des β -carbolines endogènes ont également été mise en évidence dans le SNC de mammifères tels que la pinoline ou encore l'harmine retrouvés dans le sang humain (May, 1991). L'Ayahuasca est la préparation psychédélique la plus proche de notre physiologie humaine : deux parmi ses trois alcaloïdes principaux sont des substances naturellement présentes au sein de notre organisme, mais certes, pas à la même concentration.

3.1.5 Mécanisme d'action

3.1.5.1 Liée à la DMT

La DMT se lie de façon non sélective sur les récepteurs de la sérotonine suivants : 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT6 et 5-HT7. Une action agoniste a été déterminée pour les récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT2C (Keiser, 2009) (Deliganis, 1991) (Pierce, 1989). Son efficacité sur d'autres récepteurs sérotoninergiques reste à déterminer. Un intérêt particulier sera la détermination de son efficacité au niveau du récepteur 5-HT2B car deux essais *in vitro* mettent en évidence une forte affinité de la DMT pour ce récepteur (Ray, 2010). Cela peut être important parce que l'utilisation chronique ou fréquente de médicaments sérotoninergiques qui montrent une forte affinité au niveau du récepteur 5-HT2B est corrélée à une maladie cardiaque valvulaire (Rothman, 2010).

Il a également été démontré que la DMT possède une affinité pour les récepteurs dopamines D1, α 1-adrénergiques, α 2-adrénergiques, imidazolines-1 et sigmas-1 (σ 1) (les récepteurs σ 1 sont impliqués dans la régulation de la libération de neuromédiateurs, dans les processus de l'apprentissage, de la mémoire, de la régulation des mouvements et de la posture) (Pierce, 1989) (Ray, 2010). Ses actions sur d'autres récepteurs ne sont pas élucidées. Il a également été démontré *in vitro* que la DMT est un substrat pour le transporteur de la sérotonine SERT (SERT est une protéine qui transporte la sérotonine de l'espace synaptique à l'espace présynaptique), et le transporteur VMAT2 (une protéine qui transporte des monoamines du cytosol cellulaire dans les vésicules synaptiques). La DMT inhibe la recapture de la sérotonine via le transporteur de la sérotonine SERT dans les plaquettes humaines et via la VMAT2 (Cozzi, 2009).

Comme avec les autres «hallucinogènes classiques», une grande partie des effets psychédéliques de la DMT peut être attribuée à une activation fonctionnelle sélective du récepteur 5-HT2A (Pierce, 1989). Il a été aussi démontré que la DMT a une affinité légèrement supérieure au récepteur de la sérotonine 2C que sur le récepteur de la 2A (Ray,

2010) (Smith R.L., 1998). Le récepteur 5-HT_{2C} est probablement impliqué dans les effets psychédéliques (Canal, 2010). Toutes les tryptamines ont un mécanisme d'action commun avec une forte action agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}.

D'autres récepteurs, tels que le 5-HT_{1A}, ou le σ_1 , pourraient aussi jouer un rôle sur l'effet hallucinogène (Pierce, 1989). Des études récentes de 2009 travaillent sur le rôle du récepteur σ_1 dans les effets psychédéliques de la DMT (Fontanilla D., 2009) (Su, 2009).

3.1.5.2 Le totum de la plante

Bien que le mécanisme central du breuvage Ayahuasca soit issu de la DMT contenu entre autres dans la psychotria, nous ne pouvons conclure que les lianes de *Banisteriopsis caapi* entrant dans la composition du breuvage n'ont qu'un effet IMAO. L'effet de l'Ayahuasca n'est pas non plus limité à l'association des molécules harmine-DMT, bien que *Banisteriopsis caapi* contient majoritairement de l'harmine.

Pour preuve que l'effet psychédélique ne se limite pas qu'à la présence de DMT, il a été décrit que plusieurs groupes d'amérindiens préparaient de l'Ayahuasca avec *Banisteriopsis caapi* uniquement. Des effets psychotropes d'une décoction de *Banisteriopsis caapi* simple sont retrouvés comme : la magnification de la perception des sons, des couleurs, des odeurs, des détails, la prise de conscience du corps, et une proximité à l'autre. Même si les effets ne sont pas aussi importants qu'avec le mélange Ayahuasca, on peut noter, qu'il y a quand même un léger effet psychédélique (Naranjo, 1983).

En revanche, les études avec des β -carbolines synthétiques montrent qu'une prise par voie entérale d'harmine seul ne produit pas la moindre hallucination jusqu'à 960 mg. Cory Freedland et Robert Mansbach ont démontré sur des souris qu'il y avait des différences subtiles mais nettes entre ces harmines synthétiques associés à la DMT et l'extrait de *Banisteriopsis caapi* associé à la DMT (Freedland, 1998).

En dépit de ces différents mécanismes d'actions pharmacologiques, qui ne sont pas tous élucidés pour ces différents alcaloïdes, nous pouvons dire que le breuvage Ayahuasca possède son propre profil pharmacologique, et qu'il ne peut se réduire à l'un de ses composants. C'est un mélange de pharmacodynamie singulière et complexe, qui nous montre qu'il n'est pas possible de conclure à l'effet de l'Ayahuasca par le simple principe actif qu'est la DMT. Comme nous le savons, en phytothérapie c'est bien le totum de la plante qui est actif, c'est à dire les différents alcaloïdes qui agissent en synergie pour provoquer ce fameux effet psychédélique. Et non pas chaque molécule extraite et étudiée séparément. Même si bien entendu, la DMT seule est un psychédélique, la synergie au sein du breuvage

de la DMT, des différentes β -carbolines et peut être d'autres alcaloïdes non encore découverts, procurent à l'Ayahuasca ses propriétés si particulières.

3.1.6 Toxicologie

Aucun décès n'a été répertorié dans la littérature ethnographique et médicale suite à l'ingestion d'Ayahuasca dans des conditions thérapeutiques.

Les effets purgatifs sont fréquents : des vomissements et diarrhées, parfois impressionnants, parfois absents. Mais ils occupent une position centrale dans les dispositifs traditionnels à visée thérapeutique. Il a aussi été signalé la nécessité impérative d'abstinence sexuelle avant la session et plus encore immédiatement après la session (des cas de décès ont été signalés au docteur Mabit) (Mabit J. , 1989).

Une interaction médicamenteuse a été relevée avec la fluoxétine, avec un cas de syndrome sérotoninergique grave. Ce syndrome qui existe avec tous les médicaments sérotoninergiques délivrés en pharmacie est très rare mais existe. Par mesure de précaution, il est recommandé de ne prendre aucun ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine), IRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine), IRSNA (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), IMAO-A (inhibiteur de monoamine oxydase), voire d'autres médicaments sérotoninergiques pendant le rituel d'Ayahuasca. Le pharmacologue Jace Callaway a recommandé un délai de 8 semaines entre l'arrêt des prises d'un ISRS et l'ingestion d'Ayahuasca. De part les connaissances que nous avons sur la pharmacocinétique de la fluoxétine, 5 à 6 semaines semblent largement suffisantes (Callaway JC, 1998).

L'Ayahuasca provoque une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle durant les 60 à 90 minutes suivant la prise, il y a ensuite retour à la normale, voire une légère bradycardie ou une hypotension. Pourtant l'Ayahuasca a été considéré comme « non hypertenseur », alors que les personnes hypertendues ou ayant fait de l'hypertension ne peuvent faire partie des patients tests sur la DMT de synthèse (Callaway D. M., 1999). Mais ses effets sont beaucoup moins prononcés (deux fois moins environ) par rapport à la DMT de synthèse. Voici l'explication la plus probable : l'harmine a un effet hypotenseur et bradycardiaque, connu depuis bien longtemps, et compense la tachycardie et l'effet hypertenseur de la DMT (Strassman, Qualls, Uhlenhuth, & Kellner, 1994).

3.1.7 Psychose aiguë

Il existe de rares cas de psychoses aiguës répertoriées, de type bouffée délirante pendant ou après la prise d'Ayahuasca. C'est très rare mais tout de même possible. Les chamans locaux connaissent ce risque : ils pensent que certaines personnes ont des "âmes faibles" et ne devraient pas consommer l'Ayahuasca. Même les praticiens expérimentés ne sont pas à l'abri d'une bouffée délirante, qui provoque un état confusionnel d'intensité et de durée variable. C'est pour cela que les séances d'Ayahuasca nécessitent au moins un assistant qui a un rôle de garde-fou. Ces crises sont très rares, de ce fait une chronicité est à exclure. Le psychologue et doctorant sur l'Ayahuasca Frédéric Bois-Mariage a noté au cours de ses recherches seulement deux cas d'épisodes délirants : un pendant une séance d'Ayahuasca et le second après la séance d'Ayahuasca. Dans les deux cas, il s'agissait de personnes ayant participé à des cérémonies conduites par des pseudo-chamans itinérants et officiant seuls, qui partaient en tournée chaque année en Europe pour faire leurs séances. Ces crises sont très rares mais difficiles à quantifier précisément, en raison de la discrétion de ces pratiques. Par contre, rappelons que dans un cadre adéquat, les études montrent une grande sécurité d'emploi.

Le risque est plus élevé si la préparation avant la séance d'Ayahuasca est trop courte (1 à 2 jours), si le maître de cérémonie est en transit et/ou opère seul, sans assistant, et si le lieu n'est pas convenable. Les chamans locaux ont des techniques et des connaissances pour moduler le « voyage » sous Ayahuasca et pour diminuer les effets si cela s'avère nécessaire (Bois-Mariage, 2002).

3.1.8 Toxicité à moyen et long terme ?

Le DL 50 (dose létale 50%) serait de 7,8 L de préparation pour un sujet moyen de 75 kg soit 50 fois la dose thérapeutique moyenne (Callaway J. , 1996). Au niveau purement ethnologique : les Indiens de la forêt amazonienne utilisent l'Ayahuasca depuis fort longtemps, vivant essentiellement de la chasse, et compte tenu des performances cognitives et sensorimotrices importantes qu'il faut pour effectuer une chasse à l'arc ou à la sarbacane, la moindre (neuro)toxicité liée à l'Ayahuasca, aurait diminué leur capacité de chasse et n'aurait pas permis à ces récits de venir jusqu'à nous, les tribus n'auraient tout simplement pas survécu dans la forêt. Cette non toxicité au long cours va être confirmée par l'étude suivante.

3.1.9 Thérapeutique

À la différence du LSD ou de la kétamine, l'Ayahuasca est utilisée en Amérique du Sud depuis des millénaires pour diverses thérapies. Certes le LSD et la kétamine à doses psychédéliques sont très bien documentés et disposent d'un nombre très supérieur d'études cliniques par rapport à celui de l'Ayahuasca. Mais celle-ci est actuellement utilisée comme médicament dans plusieurs pays d'Amérique du Sud, que ce soit par des chamans locaux ou même par le docteur Jacques Mabit, qui utilise cette plante au Pérou. Les effets positifs de l'Ayahuasca sur le psychisme et pour traiter la toxicomanie, seraient dus à son action sur le circuit de la sérotonine. Ainsi l'utilisation de l'Ayahuasca au long cours augmenterait la densité des sites de recapture de la sérotonine, et régulerait le déficit de sérotonine (Bois-Mariage, 2002). Nous allons voir l'utilité de ce médicament à travers les différentes formes d'utilisation actuelles.

3.1.9.1 Hoasca Project (Grob, 1995)

L'Hoasca Project est une étude réalisée par une équipe internationale composée de chercheurs brésiliens, américains et finlandais. Cette étude pionnière portait sur 15 membres de l'église UDV (União do Vegetal) au Brésil, qui avaient consommé de l'Ayahuasca environ une fois par semaine pendant plus de 10 ans pendant les cérémonies de l'église UDV.

L'étude avait pour but : - d'examiner les effets physiologiques et psychologiques

- d'étudier la pharmacocinétique
- les effets au long terme de l'Ayahuasca

Une étude standardisée fut publiée par Grob dans un périodique de référence en psychiatrie, sur les conséquences au long terme de l'usage régulier d'Ayahuasca dans un cadre rituel (Grob, 1995).

L'hoasca project a conclu à la normalité physiologique, neuropsychologique et psychiatrique des personnes étudiées. Il n'y avait aucune trace de toxicité aiguë, ni chronique. Il n'y a eu au long court aucun déficit cognitif ou mental. De plus les personnes de l'UDV avaient même légèrement de meilleures performances au niveau cognitif (facilité verbale et mathématique), mais aussi une meilleure motivation, un bien être supérieur et une meilleure adaptation de la personnalité. Les personnes de plus de 80 ans qui utilisaient l'Ayahuasca régulièrement depuis plus de 60 ans avaient une remarquable acuité mentale, une vigueur physique, et pas de problèmes de santé majeurs (McKenna, 2004).

Les rapports d'analyses psychiatriques de tous les sujets, indiquent que l'Ayahuasca avait une influence très positive dans leur vie. Les sujets qui présentaient pour la plupart des antécédents de dépendance à l'alcool ou à d'autres psychotropes avant d'entrer à l'UDV, étaient tous devenus abstinents.

D'après les divers témoignages recueillis au cours de l'étude, voici ce qui ressortait de la plupart des membres de l'église : la première fois qu'ils prirent de l'Ayahuasca ils vécurent une expérience horrible, mais elle transforma profondément leur vie de façon positive. Au cours de leur « voyage » l'Ayahuasca leur apporta une vision de leur vie future qui serait détruite s'ils continuent avec leurs comportements autodestructeurs. C'est à ce moment là qu'ils décidèrent de changer en bien. Les membres de l'UDV avaient tous pris ces leçons à cœur et ils avaient mis en œuvre des changements dans leur vie qui les avaient rendu heureux et plus en phase avec leur vie.

Pour rappel, les protéines SERT diminuent la sérotonine intersynaptique. Au niveau biochimique, il a été démontré que certains troubles du comportement (violence, alcoolisme) et certains troubles psychologiques (comportement suicidaire) sont dus à un déficit en transporteurs de la sérotonine (Mantere T, 2002) (Tiihonen J, 1997). L'étude sur l'UDV montra que les membres avaient une élévation permanente du nombre de transporteurs de sérotonine, ce qui peut être dû à une réponse à l'augmentation de la production et de la libération de sérotonine (Callaway A. M., 1994). L'Ayahuasca pourrait répondre au problème lié à l'utilisation d'antidépresseurs au long cours. En effet, les antidépresseurs diminuent les SERT dans un premier temps puis, par réaction, ceux-ci augmentent en nombre et/ou en intensité de fonctionnement, expliquant une diminution de l'efficacité de l'antidépresseur ou de rechute lors de sa baisse ou de son arrêt. Avec l'Ayahuasca il y a une régulation qui n'entraîne pas ces réactions adverses. C'est une des explications qui fait que la plupart des membres de l'église qui avaient des problèmes psychologiques et/ou comportementaux ont eu des changements positifs.

Une étude plus récente en 2005 qui porte sur 28 adolescents de l'UDV ayant consommé de l'Ayahuasca contre 28 adolescents sans Ayahuasca (groupe de contrôle) confirme l'étude précédente : il en résulte un état psychologique positif. En effet, les données qualitatives montrent que les adolescents de l'UDV semblent être en bonne santé, réfléchis, attentionnés et liés à leurs familles (Dobkin, 2005).

3.1.9.2 Le centre Takiwasi

Le docteur Jacques Mabit, a ouvert en 1992 le centre Takiwasi pour traiter des patients toxicomanes, ainsi que des névrotiques, ou des personnes en quête d'introspection.

Ce centre unique en son genre se situe au Pérou. Ici nous allons nous centrer sur la thérapie autour du sevrage.

Il faut différencier ce centre, avec d'autres que l'on peut trouver au Pérou. En effet, en réponse à ce nouveau tourisme à l'Ayahuasca (le néochamanisme), et pour répondre à la demande, le Pérou a vu éclore bon nombre de centres plus ou moins sérieux. Ils proposent même de prendre une faible dose d'Ayahuasca dans la journée en groupe sans le moindre suivi. Le centre Takiwasi alliant médecine ancestrale et connaissances actuelles occidentales, accompagné d'un suivi thérapeutique et psychologique, n'est pas comparable à certains organismes en quête d'argent. Takiwasi est un centre médical, et non pas un centre pour touriste en quête d'expérimentation.

3.1.9.2.1 Déroulement du traitement

Le traitement se déroule en plusieurs étapes. Le modèle du traitement se fait sur 3 principes : la vie en commun avec les autres patients et les thérapeutes, la psychothérapie qui est essentielle, et enfin l'usage de plantes médicinales. La méthode de traitement repose sur 3 principes en coordination permanente : le travail avec les plantes, un suivi médico psychologique et la vie quotidienne. Le traitement est d'environ neuf mois. Après une phase d'isolement et de désintoxication d'un mois, les patients qui le décident signent alors un contrat de durée de traitement par lequel ils s'engagent à suivre le protocole de soins proposé (Denys, 2013).

La première étape est la purge, le patient utilise des plantes dites purgatives, qui provoquent des diarrhées, des vomissements et des sueurs, il y a aussi des bains et des saunas, qui sont des techniques d'évacuation et d'élimination qui permettent aux toxicomanes, dans un premier temps, de réduire drastiquement l'état de manque. Elle provoque aussi la remontée à la conscience des informations enfouies (Bernardi, 2003). À l'arrivée des patients, les thérapeutes utilisent la plante yawar panga (*Aristolochia didyma*) qui permet de réduire suffisamment le syndrome d'abstinence pour ne plus jamais avoir recours à d'autres calmants. Les plantes émétiques utilisées sont le tabac (*Nicotiana tabacum*), la rosa sisa (*Tagetes erecta*), et l'azúcena (*Lilium sp*), elles sont utilisées tout au long du traitement à raison d'une purge minimum par semaine (Denys, 2013).

La seconde étape est la diète : chaque patient fait une longue marche en forêt pour s'isoler pendant 8 jours, avec un régime alimentaire sans viande, sans sucre, sans sel. Le patient réfléchit alors beaucoup, repense à sa vie passée. Les sens s'exacerbent.

La troisième étape est enfin la prise du breuvage Ayahuasca à la tombée de la nuit, cela se passe dans une pièce où la dizaine de patients s'assoient en cercle, et le thérapeute Jacques Mabit dirige la séance. Cela se fait dans un contexte chamanique adapté aux occidentaux. Le rituel est reproduit chaque semaine. Les patients se laissent bercer par des chants thérapeutiques, puis l'effet psychédélique arrive progressivement, les patients commencent à avoir des visions de leur vie, de leurs problèmes enfouis au plus profond d'eux, ils commencent à faire une auto-analyse tout en découvrant progressivement cette autre dimension de la vie. Le lendemain, « le matériel psychique » qui a surgit pendant la nuit lors des états de conscience modifiée sera analysé et travaillé avec les psychothérapeutes. Il sera ensuite canalisé vers sa concrétisation dans la vie en communauté au sein du centre (Bernardi, 2003).

« Les plantes médicinales accompagnent chaque étape du traitement aussi bien pour la désintoxication initiale que pour l'exploration par chacun de son univers intérieur. L'accent est mis tout particulièrement sur l'usage ritualisé et contrôlé, selon la tradition ancestrale amazonienne, de plantes médicinales à effets psychosomatiques. [...] L'équipe thérapeutique est entraînée dans le maniement des plantes médicinales. Pour des raisons thérapeutiques, pédagogiques et éthiques, tous les thérapeutes passent par un processus d'initiation et d'auto-expérimentation de la médecine traditionnelle amazonienne » (Mabit, 2012). Tout ce processus thérapeutique est efficace de part sa synergie.

3.1.9.2.2 Comment cela fonctionne-t-il ?

Il semblerait que l'Ayahuasca fasse remonter à la surface les émotions et les tensions internes, permettant ainsi au patient et au psychothérapeute de les traiter et d'adapter la psychothérapie. La découverte du mode de fonctionnement interne du patient à travers ses visions et le voyage psychédélique est l'une des raisons principale du bon taux d'acceptation du traitement. « L'Ayahuasca permettrait d'accéder à des réalités subconscientes, à des souvenirs enfouis, inaccessibles à la conscience ordinaire. [...] L'Ayahuasca faciliterait donc la psychothérapie en permettant l'atteinte d'une sorte d'état de méditation profonde, d'hypnose éveillée durant laquelle le sujet serait son propre thérapeute. [...] Conserver sa conscience de veille durant cette expérience permet d'être à la fois observateur, sujet d'observation et protagoniste actif sur son mode de fonctionnement interne » (Denys, 2013). Le patient prend conscience de ses problèmes grâce à des visions qui lui refait vivre des événements passés de sa vie. Enfin, le fait d'avoir compris par soi-même un problème interne permettrait de mieux l'accepter. Si l'information venait d'une personne extérieure, cela n'aurait pas le même impact.

Au niveau psychologique, l'Ayahuasca active les processus d'autoguérison et de réparation du psychisme, augmente la capacité intellectuelle et la concentration, provoque l'émergence de souvenirs, réduit l'anxiété, induit une meilleure tolérance à la frustration et augmente l'estime de soi. De plus, l'Ayahuasca rend le patient plus maniable, facilitant une intervention plus efficace par les psychothérapeutes. L'Ayahuasca sert d'inducteur très puissant dans le travail psychothérapeutique et dans le développement de la connaissance de soi (Mabit, 2007).

3.1.9.2.3 Ayahuasca et toxicomanie

La cure complète au centre Takiwasi pour les toxicomanes est de 9 mois. Une étude a été effectuée dans ce centre entre 1992 à 1997 sur 143 patients toxicomanes. La dernière évaluation a été effectuée en 1999 soit 2 ans au minimum après le traitement. 2/3 des toxicomanes consommaient de la pâte à base de cocaïne. Plus de 50% des patients avaient auparavant essayé un autre traitement de sevrage. La moyenne d'âge était de 30 ans, avec une moyenne de 12,5 ans de toxicomanie. 4 critères ont été analysés :

- arrêt ou non de la drogue
- évolution psychologique personnelle
- réinsertion socio-professionnelle
- restructuration familiale

À la fin du suivi, les patients sont classés en 3 catégories :

- Bien : Le patient est soigné, tous les critères sont redevenus dans la norme.
- Amélioré : L'évolution est positive pour la plupart des patients de ce groupe, ils ont de nouveaux une vie familiale, travaillent, ne consomment habituellement plus de drogue, mais ils y pensent par moment.
- Pareil ou Mal : Le patient consomme de nouveau de la drogue ou de l'alcool.

Résultat :

- 81% des patients ont effectué au moins 1 mois de traitements sur les 9 mois (ils n'ont ni fugué, ni été expulsé). Parmi ces patients, à la fin du suivi, 54% d'entre eux ont été « Bien » ou « Amélioré ».

- 51% des patients ont effectué la thérapie en entier soit les 9 mois : parmi ces patients, à la fin du suivi ils sont 68% à avoir été « Bien » ou « Amélioré ».

Ces résultats sont très supérieurs aux autres thérapies pour la prise en charge des toxicomanes. Quand les patients rechutent, 55% retournent à Takiwasi, ce qui donne une idée de leur estime vis à vis de cette approche thérapeutique (Giove, 2002).

Enfin, une étude plus récente de 2005, a suivi 15 patients toxicomanes au centre Takiwasi et a montré le lien entre le respect du protocole thérapeutique du centre et les résultats en terme de sevrage. L'étude a cherché à vérifier l'adéquation entre les dires des patients et les attentes des thérapeutes afin de préciser, de valider ou pas les critères du référentiel préalablement élaboré. Ainsi les patients « Bien » vérifient 82% des éléments du protocole thérapeutique, contre 69% pour les patients dits « Amélioré » et 19.5% pour les patients chez qui la situation est « Pareil ». On peut donc penser que les objectifs spécifiques de cette pratique définis par les thérapeutes du centre sont en corrélation avec les objectifs généraux d'amélioration des comportements addictifs (Denys, 2013).

Le centre Takiwasi relève d'une pratique thérapeutique proche du modèle ancestral amazonien. Cette thérapeutique ne doit pas être confondue avec la simple prise du breuvage Ayahuasca dans les Églises de type UDV, où elles n'ont gardé que le breuvage et non toute la thérapie qu'il y a autour.

3.1.9.3 Autres pistes d'études

Une étude a été effectuée sur 10 membres de l'Église Santo Daime prenant de l'Ayahuasca depuis au moins 10 ans. Elle consistait à évaluer l'état d'anxiété (STAI-état), la panique (ASI-R) et le désespoir (BHS). Le questionnaire était donné une heure après l'ingestion du breuvage, en double aveugle avec placebo. L'anxiété ne fut pas modifiée mais leurs notes s'améliorèrent sur les échelles de panique et de désespoir. L'étude conclut que les résultats sont discutables en termes d'utilisation possible de l'Ayahuasca dans la réduction des signes de désespoir et des symptômes de panique.

Il existe des études récentes sur l'Ayahuasca utilisé en prévention et en traitement de maladies neurologiques dont Parkinson, du fait de la combinaison d'IMAO et d'antioxydant que possède *Banisteriopsis caapi* (Samoylenko, 2010) (Wang YH, 2010).

Loin de l'Amérique du Sud, une étude d'observation préliminaire plus récente menée en Colombie Britannique au Canada, a été faite sur 12 patients. Après un suivi à 6 mois, cette étude confirme une amélioration statistiquement significative de plusieurs facteurs liés à la consommation de stupéfiants parmi une population en milieu rural suite à une thérapie assistée par Ayahuasca. Ces résultats suggèrent des changements psychologiques et comportementaux positifs en réponse à cette approche thérapeutique. En effet, il y a des

améliorations statistiquement ($p < 0,05$) significatives qui ont été démontrées pour les échelles d'évaluation : l'espoir, l'autonomie, l'attention, ainsi que la qualité et les perspectives de vie. L'alcool, le tabac et la cocaïne ont diminué significativement, mais la consommation de cannabis ou d'opiacés est restée stable. Tous les participants à l'étude ont signalé des changements positifs et durables. Il est à noter que la thérapie s'est déroulée sur 4 jours avec 2 cérémonies. On est loin des thérapies du docteur Mabit qui s'effectuent sur 9 mois. Il serait donc nécessaire de développer les recherches dans ce sens (Thomas, 2013).

Après avoir vu les différentes formes d'utilisation de l'Ayahuasca, ainsi que les premières études qui confirment son potentiel thérapeutique, il serait intéressant d'encourager toutes recherches dans ce sens.

Nous allons désormais nous intéresser au LSD qui comporte un très grand nombre d'études. De plus, les études sur le LSD sont en phase II (clinicaltrial), ce qui signifie que ces études se font sur des groupes de patients allant de 100 à 400 personnes.

CHAPITRE III

Psychédéliques et thérapeutiques

--LSD--

3.2 LSD



Figure 5 : Peinture d'un homme souffrant d'ergotisme, Grünewald vers 1514

« Le LSD et la psilocybine ne sont pas des drogues au sens usuel du terme, mais font partie des substances sacrées, qui sont utilisées depuis des milliers d'années dans des cadres ritualisés. Les psychédéliques classiques comme le LSD, la psilocybine et la mescaline sont caractérisés par le fait qu'ils ne sont ni toxiques ni sources d'addictions. C'est mon premier souci de séparer les psychédéliques de ce qui peut être dit sur les drogues et de souligner l'énorme potentiel inhérent à ces substances pour la conscience de soi, comme appui à la psychothérapie, et pour la recherche fondamentale sur l'esprit humain. » Albert Hofmann, 2008.

3.2.1 Histoire

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) est un micromycète et un parasite des céréales (notamment du blé et du seigle). Au Moyen Âge ce microchampignon était responsable de l'ergotisme, appelé aussi « feu de Saint-Antoine » et les symptômes étaient confondus avec de la sorcellerie ou une possession démoniaque. Il provoquait des douleurs cutanées, des nécroses, pouvant aller jusqu'à la perte d'extrémités gangrenées. La maladie était accompagnée de troubles psychiques, d'hallucinations et de crise maniaques (Hofmann, 1997) (Richard, 2004).

En 1918, le laboratoire pharmaceutique Suisse Sandoz isola l'ergotamine identifié comme un alcaloïde présent dans l'ergot de seigle faisant partie de la famille de l'ergoline.

En 1938, Albert Hofmann et Arthur Stoll, chimistes chez Sandoz travaillèrent sur des applications thérapeutiques de l'ergot de seigle. Le but était d'obtenir un analeptique (c'est à dire une substance qui stimule certaines fonctions d'un organisme), pour cela ils synthétisèrent de nombreux dérivés d'acide lysergique, qui est un précurseur de la biosynthèse de certains alcaloïdes d'ergoline. Le LSD fut le 25ème (dérivé) d'où sont nom exact le LSD-25. On lui trouva une action vasoconstrictive, mais les résultats n'étaient pas concluants et les recherches furent arrêtées.

Le 16 avril 1943, Albert Hofmann manipula par accident quelques milligrammes de LSD-25. Une goutte tomba accidentellement sur sa main. Peu de temps après il ressentit des vertiges, de l'anxiété, des troubles de la vision, des délires, des troubles de la perception et des hallucinations. Hoffman ne comprenait pas comment une dose infime de ce dérivé lysergique pouvait lui provoquer de tels effets. Pour confirmer cela, trois jours plus tard, il en absorba 250 µg. Et les effets recommencèrent. Hofmann était persuadé que cette substance avait la possibilité d'ouvrir un champ d'expérimentations psychiques et thérapeutiques extraordinaires. Cette substance synthétique était la clef de l'ouverture des portes de la perception.

Les premières études furent menées en 1947 par Walter Stoll (qui était psychiatre, fils du supérieur d'Hofmann chez Sandoz) sur des volontaires sains et sur des patients psychiatriques. Ces études firent sensation et il en résulta un grand nombre d'études cliniques et expérimentales à travers le monde (Hofmann, 1980).

En 1948, le brevet du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) est déposé aux Etats-Unis, il avait auparavant été déposé en 1943 en Suisse. Le Delysid, qui était une préparation test pour les chercheurs, fut mis à disposition par les laboratoires Sandoz.



Figure 6 : Flacon de Delysid® produit par Sandoz

Commence alors de nombreuses recherches dans le milieu psychiatrique aux États-Unis. Divers intellectuels, dont l'écrivain Aldous Huxley étudient et testent sur eux-mêmes la substance.

Dans les années 50, de nombreuses publications suscitent un intérêt au delà du milieu médical. Au Canada, le docteur Alfred Hubbard ouvrit des cliniques de traitement pour des toxicomanes avec le LSD. Cette substance devint très vite médiatisée et fut présentée comme « un traitement miraculeux ». À cette même époque, des pionniers comme Frederking (Frederking, 1953) en Allemagne, Spencer et Whitelaw (Sandison Ra, 1954) en Angleterre, ainsi que Busch, Johnson (Busch Ak, 1950) et Abramson (Abramson Ha, 1954) aux USA, démontrèrent le rôle du LSD comme catalyseur de la psychothérapie.

Dans les années 60 aux États-Unis, de plus en plus de personnes consomment du LSD en dehors du milieu médical. La culture hippie tend à le démocratiser, et la culture psychédélique provoque un engouement pour cette substance notamment avec le groupe The Doors dont le nom du groupe fait référence aux « portes de la perceptions » d'Aldous Huxley. Le psychédélisme signifie « révélateur d'âme » et le LSD est « l'outil » de la découverte de l'esprit humain. Dans les années suivantes, beaucoup de publications confirmèrent la capacité du LSD à accélérer les psychothérapies, ce qui en fit un outil important pour les psychiatres. Il permet l'introspection du « soi » et permet le dépassement des valeurs jugées rétrogrades. Des personnalités de l'époque en utilisent et prônent son usage (Allen Ginsberg, Timothy Leary, Ken Kesey, etc...).

À force d'excès, et d'avis divergeants sur le LSD, le laboratoire Sandoz arrête sa distribution en 1966. Les recherches sont suspendues. La substance passe sur le tableau I. Sa consommation ne diminue pas avant le milieu des années 70. Malgré l'interdiction du LSD, la CIA l'utilise quand même dans le cadre d'expériences sur des Hommes aux États-Unis et au Canada dans le cadre d'un projet secret illégal appelé projet MK-Ultra jusqu'en 1970 (Weiner, 1999).

3.2.2 Neuropharmacologie

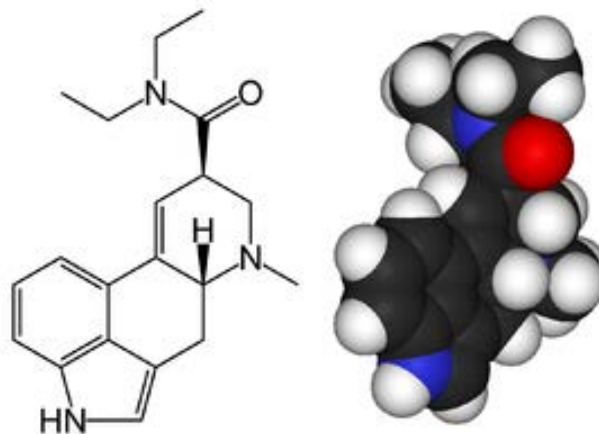


Figure 7 : Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD, LSD-25)

Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25, ou LSD) de formule chimique $C_{20}H_{25}N_3O$, est un dérivé de l'ergot de seigle. Le LSD et la psilocybine qui sont des tryptamines et la mescaline qui est une phényléthylamine partagent tous au moins un mécanisme d'action : ils sont agonistes partiels sur les récepteurs de la sérotonine 5HT_{2A}. Le LSD est chiral, et c'est seulement l'énantiomères d-LSD qui est actif.

À ce jour, il n'existe pas de sources naturelles connues de LSD, mais la graine de la liane d'argent ou rose des bois (*Argyreia nervosa*) consommée en Inde, contient des amides de l'acide lysergique : LSA ou ergine. On a découvert dans les années 60 qu'elle induit des effets hallucinogènes. Elle appartient à la famille des convolvulacées où des *Ipomea* (*I. purpurea*, *I. tricolor*) sont connus depuis des siècles pour leurs effets rituels et hallucinogènes pratiqués par les amérindiens (Jerome, 2008).

3.2.2.1 L'action du LSD sur les neuromédiateurs du système nerveux central

Le LSD possède un profil pharmacologique complexe qui inclut l'activation directe des récepteurs de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. L'effet pharmacologique principal est l'effet agoniste des récepteurs 5HT_{2A} de la sérotonine au

niveau du cortex frontal, ce qui provoque les effets hallucinogènes du LSD. Cela joue un rôle dans le mécanisme qui permet visualiser et à interpréter la réalité. Le LSD agit aussi sur d'autres récepteurs, notamment le récepteur 5HT2C, qui a aussi une grande importance (Nichols, 2004).

Le LSD est également un agoniste d'un grand nombre de récepteurs de sérotonine : 5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT5A, 5HT6 et 5HT7, même si leur importance est moindre. Le seul récepteur de la sérotonine qui ne parvient pas à montrer une affinité importante est le récepteur 5HT3, car c'est le seul récepteur qui a un canal ionique « clef-serrure » au lieu d'un récepteur couplé à une protéine G (Nichols CD, 2002).

Le LSD a également une affinité pour la dopamine D1 et les récepteurs D2. Les études suggèrent que les récepteurs de la dopamine pourraient jouer un rôle dans l'apparition des effets psychédéliques, en plus des changements associés à l'activation de 5HT2A. Même s'il n'a pas un rôle central dans le mécanisme d'action neuropharmacologique, il provoquerait les sensations d'euphorie que l'on peut ressentir (Nichols DE, 2002).

Il est aussi démontré que le LSD a une affinité pour les récepteurs alpha-adrénergiques. En revanche, le LSD semble n'avoir que peu ou pas d'affinité pour les récepteurs de l'histamine et la seule preuve de l'action du LSD sur des sites d'acétylcholine est indirecte (Nichols DE, 2002). Une étude *in vitro* suggère également que le LSD est un agoniste au niveau des récepteurs TAAR (Trace amine-associated receptor). Mais sa fixation sur les récepteurs TAAR n'explique pas l'effet du LSD, étant donné que les stimulants et les entactogènes (phényléthylamines qui génèrent de l'empathie : MDMA, amphétamine) activent également ces récepteurs (Bunzow JR, 2001).

3.2.2.2 LSD et récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT2C

Presque tous les agonistes 5HT2A produisent des effets hallucinogènes chez les humains et les rongeurs. Les hallucinogènes phényléthylamines et les tryptamines démontrent une activité 5HT2A agoniste. Malgré les effets à des doses plus faibles, l'activité du LSD au niveau des récepteurs 5HT2A n'est pas exclusive. Il semble donc probable que l'activité d'autres récepteurs peuvent amplifier les effets du LSD : peut être le récepteur 5HT1A. Les études animales soutiennent l'importance des récepteurs 5HT2A et 5HT1A qui produiraient les effets hallucinogènes du LSD (Nichols S.-B. , 2004). Les Hommes avaient une persistance des effets hallucinogènes après avoir reçu la psilocybine et un antagoniste 5HT2A, ce qui suggère que d'autres récepteurs, peut-être, le 5HT1A ou 5HT2C, sont responsables de ces effets (Carter OL, 2005).

Il est également intéressant de noter que les études *in vitro* ont montré que le LSD est un agoniste 5HT2C puissant. Cependant, alors que le LSD a une forte affinité pour les récepteurs 5HT2C, il a aussi une faible efficacité, ce qui signifie qu'il n'active pas au maximum les récepteurs 5HT2C (Fiorella D, 1995). Un antagoniste de 5HT2A réduit l'effet du LSD, tandis qu'un antagoniste de 5HT2C ne le réduit pas chez le rat (Ouagazzal A, 2001). Bien que le LSD soit un agoniste puissant des récepteurs 5HT2C, le récepteur le 5HT2A reste primordial dans le mécanisme d'action des tryptamines.

Chez l'Homme, les antidépresseurs tricycliques utilisés de manière chronique amplifient les effets du LSD, tandis que l'utilisation chronique des ISRS atténue les effets du LSD (Bonson KR, 1996). Des doses quotidiennes de LSD réduisent le nombre de récepteurs 5HT2 dans le cerveau du rat, tandis qu'il n'y a pas de réduction de tous les récepteurs 5HT1, ainsi que des récepteurs alpha et bêta adrénergiques, et les récepteurs dopaminergiques D2. Cette caractéristique est partagée avec la psilocybine et tryptamines (Buckholtz NS, 1990). Il y a peut être un rétro-control négatif lors d'un influx sérotoninergique persistant ?

3.2.2.3 LSD et les récepteurs aux glutamates

Les récepteurs aux glutamates pourraient entrer en partie dans le mécanisme d'action du LSD. La stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A provoque une libération de glutamate. Il existe donc un paradoxe : la kétamine et le PCP sont des antagonistes au glutamate, alors que d'autres psychédéliques comme le LSD et la mescaline augmentent l'influx glutaminergique. Pourtant elles sont toutes des molécules entraînant un effet psychédélique. Il est intéressant de noter que les altérations visuelles sont fréquentes sous LSD mais rares sous kétamine, alors que les symptômes de désorganisation sont fréquents sous kétamine mais rares sous LSD. Ce qui est sûrement dû aux mécanismes d'action différents sur les récepteurs glutaminergiques (Neuroplasticite.com, 2014) (Winter JC, 2004).

3.2.2.4 LSD et les effets physiologies

Il a été démontré que le LSD n'est pas tératogène et qu'il ne provoque pas de modifications chromosomiques. En ce qui concerne le métabolisme : environ 80% du LSD est éliminé par le foie et la bile à travers l'intestin (Hofmann, 1997).

Effets psychologiques : Certains effets psychologiques peuvent inclure une perception de couleurs rayonnantes. Les objets et les surfaces donnent l'impression de se propager ou de «respirer». On peut observer des motifs colorés derrière les paupières fermées, une altération du sens du temps, des visions de motifs géométriques recouvrant les murs et les autres objets, la perte du sens de l'identité ou de l'ego (connu sous le nom «mort

ego»). De nombreux utilisateurs décrivent une expérience de dissolution entre eux et le «monde extérieur» (Harriet Linton, 1962).

Effets physiques : Le LSD peut provoquer la réduction ou l'augmentation de l'appétit, et l'éveil. Le LSD stimule le système nerveux sympathique dans le thalamus, ce qui induit une mydriase, et une élévation de la glycémie. Il a aussi un effet utéro-contracteur. Les autres réactions physiques dues au LSD sont très variables et non spécifiques, certaines peuvent être secondaires aux effets psychologiques du LSD. Parmi les symptômes rapportés, il y a l'engourdissement, les nausées, l'hypothermie ou l'hyperthermie, les frissons, une augmentation de la fréquence cardiaque, la transpiration, l'insomnie, et les tremblements (Hofmann, 1997).

Voici un extrait de la notice du médicament Delysid®, nom commercial du LSD : « Propriétés : À très petites doses (0,5 à 2 µg/kg), le Delysid® trouble passagèrement les affects, produisant des hallucinations, des phénomènes de dépersonnalisation, une prise de conscience d'événements refoulés et des symptômes neurovégétatifs légers. L'effet commence 30 à 90 minutes après la prise. Cet état dure généralement 5 à 12 heures, mais on peut observer la persistance de certains effets comme le troubles des affects pendant quelques jours. »

Dose Létale 50 ou DL 50 : Pour le LSD la DL 50 est de 55 mg/kg chez la souris, 16,5mg/kg chez le rat. Pour l'homme nous manquons d'études, mais l'estimation se situe entre 0,2mg à 1 mg/kg. Si on part du principe qu'une dose moyenne de LSD est de 200 µg, la DL est en moyenne à 42 mg, soit 210 fois la dose moyenne de LSD. Il n'y a jamais eu de décès au LSD dû à sa toxicité chimique (Hofmann, 1997) (Saunders, 1998).

3.2.2.5 Toxicologie et effets indésirables

3.2.2.5.1 Les contractions utérines

Les tests pharmacologiques par Sandoz chez les animaux de laboratoire ont montré que le LSD peut stimuler les contractions utérines, avec une efficacité comparable à l'ergobasine. Le travail de Hofmann sur les dérivés de l'ergot de seigle avait produit une forme modifiée de l'ergobasine qui était devenue un médicament largement accepté utilisé en obstétrique, sous le nom commercial Methergine®. Par conséquent, la consommation de LSD par les femmes enceintes pourrait être dangereux et est contre indiqué (Hofmann, 1980). Cependant, la pertinence de la transposition de ces études animales aux humains n'est pas claire, un guide médicale de 2008 sur les médicaments pendant la grossesse et l'allaitement a déclaré : « Il

semble peu probable que le LSD pur administré dans un état contrôlé soit un abortif » (Briggs, 2008).

3.2.2.5.2 Génétique

À partir de 1967, des études ont montré que le LSD pourrait produire des dommages génétiques ou des anomalies du développement chez le fœtus. Cependant, ces rapports initiaux ont été basés sur des études *in vitro* ou ont été mal maîtrisés et n'ont pas été étayés (Dishotsky NI, 1971). En 1969, Moseley travaillant à l'Université de Californie, utilisa des souches mutantes d'E. Coli et n'obtenu aucune altération de l'ADN (Briggs, 2008). Dans les études de changements chromosomiques chez les utilisateurs humains et chez le singe, les études ne suggèrent aucune augmentation de lésions chromosomiques. Plusieurs études ont été menées en prenant en compte les utilisateurs illicites de LSD. L'interprétation de ces données est compliquée car la composition chimique du LSD retrouvé dans la rue est variable, il peut y avoir aussi l'utilisation concomitante d'autres substances psychoactives, ainsi que des maladies telles que l'hépatite dans les populations échantillonnées (Dishotsky NI, 1971). Il en résulte qu'un petit nombre d'anomalies génétiques signalées chez les utilisateurs de LSD illicite, ce qui est probablement une coïncidence ou liées à des facteurs autres que le LSD pur. Un périodique médical de 2008 conclu : "Les données disponibles suggèrent que le LSD pur ne cause pas d'anomalies chromosomiques, d'avortements spontanés ni de malformations congénitales (Briggs, 2008).

3.2.2.5.3 Altération de l'expression de gènes

L'administration chronique de LSD chez des rats pendant 90 jours provoque une variété de comportements anormaux qui peuvent persister pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Il a été démontré par séquençage d'ADN que la prise chronique de LSD affecte entre autre l'expression des gènes DRD2 (dopamine receptor D2), GABRB1 (Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-1), NR2A (sous unité du récepteurs NMDA), Krox20 (facteur de transcription), ATP5D (ATP synthase sous-unité delta), NDUFA1 (gène codant une composante essentielle du complexe I de la chaîne respiratoire), NPY (neuropeptide Y) et le BDNF (facteur neurotrophique issu du cerveau) chez le rat. De plus, il serait possible que le LSD en chronique soit également impliqué dans la pathogenèse de la schizophrénie (Martin DA, 2014).

3.2.3 Propriétés thérapeutiques

Il y a eu énormément d'études sur le LSD, mais à cause de son essor dans les années 60 et sa libre consommation qui était devenue un phénomène de société, le LSD fut

interdit dans les années 70. C'est pourquoi bon nombres d'études datent des années 50 jusqu'aux années 70. Plus récemment certains pays comme les États-Unis ou la Suisse ont autorisé quelques nouvelles recherches sur le LSD comme par exemple pour les algies vasculaires de la face.

3.2.3.1 Rappel sur les thérapies psycholytique et psychédélique

Années 50 : **l'approche psycholytique** qui consiste en l'utilisation de doses faibles à moyenne de LSD, sur plusieurs séances et qui permet de favoriser le travail de l'inconscient, le cadre reste un cadre psychanalytique classique et le travail s'effectue autour de discussions. Cette approche n'était en fait que légèrement supérieure à une psychanalyse sans LSD (d'après les études) mais permettait d'accentuer et d'approfondir la psychothérapie. Elle a été surtout utilisée en Europe (Sandison, 1954) (Soskin, 1973).

Année 60 : Hoffer et Osmond (1966) créèrent **l'approche psychédélique**. Elle consiste à préparer le patient avant une administration unique et importante de LSD. Elle déclenche un choc sur le sujet qui lui permet une restructuration de sa personnalité. À la différence de l'approche psycholytique, il n'y a pas d'interprétation ou d'analyse de l'expérience durant les effets. Elle survient après. Elle a été utilisée principalement aux États-Unis.

Dans le cas des patients alcooliques, Hoffer et Osmond remarquèrent leur abstinence après avoir vécu un delirium tremens qui est une expérience traumatisante (état d'agitation avec fièvre, tremblements des membres, onirisme et trouble de la conscience propre à l'intoxication alcoolique). Ils ont voulu essayer de reproduire une expérience équivalente avec de fortes doses de LSD (150-300 µg) pour les rendre abstinents à l'alcool. Ce qui fut le cas, de manière durable. Mais pas à cause de l'expérience traumatisante qu'ils pensaient reproduire. En fait, c'était une expérience très positive de l'expansion de la conscience et du sentiment mystique qui permit ce rejet de l'alcool (Dyck, 2006). À partir de là, ils développèrent l'approche psychédélique.

Cette approche consistait en une préparation importante autour du patient pour l'emmener vers le mystique, nécessitant un environnement apaisant, de la musique en fond et de hautes doses de LSD. Il se produisait un processus de « mort-renaissance » qui amenait à des états d'unité cosmique. Ces études, durant les années 60 furent les plus abouties et les plus rigoureuses, elles étaient menées au Spring Grove Hospital dans le Maryland et dans le centre psychiatrique de recherche du NIMH à Catonsville aux USA.

Année 70 : Combinaison des 2 approches psycholytique et psychédélique, appelée **approche psychédélytique** : elle fut mise en place par Alnaes et Grof. Elle consistait à l'élaboration de production de l'inconscient avec de faibles doses de LSD, et au travail psychédélique en séance individuelle avec de plus fortes doses de LSD. C'est l'approche la plus moderne et elle a déjà été utilisée dans des études pilotes (Yensen, 1995), comme par exemple pour une étude Suisse de la SAePT entre 1988 à 1993.

Ces premières études sur le LSD ont permis d'établir une règle fondamentale qui est la même pour tous les autres psychédéliques : l'importance crucial du cadre thérapeutique pour induire des résultats positifs. L'effet purement pharmacologique n'est pas suffisant, le LSD n'induit des résultats positifs que dans un cadre en lui même thérapeutique. Les facteurs extra-pharmacologiques ne doivent pas être négligés. Le LSD n'est qu'un catalyseur qui active les potentiels psychiques innés.

Avec des psychothérapies assistées par LSD, Albert Hofmann nous expose une de ses théories pour le travail psychanalytique. « Dans l'ivresse au LSD, la vision quotidienne du monde subit une modification progressive, un bouleversement. [...] (Il y a) une rupture de la barrière Moi-Toi. Ces deux éléments aident les patients noyés dans un réseau de problèmes relatifs au Moi à échapper à leur fixation et à leur isolement, ce qui leur permet d'établir une meilleure relation au médecin et par la suite, d'être plus réceptifs à une influence psychothérapeutique. De la même manière, le sujet sous LSD devient plus disponible. [...] Certaines expériences oubliées ou refoulées reviennent à la conscience [...]. Au cas où il s'agit des événements traumatiques recherchés dans la psychanalyse, ces événements deviennent, par la même, accessibles au traitement psychothérapeutique. Il existe de nombreux rapports qui signalent qu'au cours d'analyses sous LSD, des souvenirs datant même de la prime enfance ont pu redevenir vivants. Et il ne s'agit pas là d'un souvenir ordinaire, mais bien d'une reviviscence au sens propre du terme ; non pas d'une réminiscence » (Hofmann, 1997).

3.2.3.2 Le sevrage alcoolique

Comparons deux études, l'une dirigée par le docteur Albert Kurland qui s'est révélée très concluante, et une autre étude dirigée par Ludwig, Levine et Stark qui n'a pas été concluante.

3.2.3.2.1 Étude du docteur Kurland

La première étude a été effectuée dans le centre de recherche psychiatrique du Maryland à Catonsville sous la direction du docteur Kurland. L'accent de ce centre psychothérapeutique était porté sur la spiritualité, le côté humain, et sur le fait que le cadre

faisait partie intégrale de la thérapie. Cette étude de 1971 se composait de 69 patients alcooliques. Après une thérapie psychédélique, qui comportait une forte dose administrée de LSD, permettant l'expérience mystique, 23 patients, soit 33,33% restèrent abstinents à 6 mois. Les résultats sont seulement de 12% d'abstinence à 6 mois pour les patients traités dans le même hôpital avec les méthodes de sevrage habituel.

Avec la même équipe, une seconde étude visant à confirmer la première, mais qui comportait cette fois ci un groupe de contrôle visant à éliminer le côté « placebo » que peut amener une équipe enthousiaste. L'étude comportait 135 patients, à qui on administrait par tirage au sort, soit une dose élevée de LSD (450µg) pour la thérapie psychédélique, soit une faible dose (50µg) qui provoquait seulement une libération émotionnelle (groupe de contrôle). L'utilisation d'une faible dose comme contrôle permettait de mieux comprendre comment une forte dose et le passage par une expérience mystique agissaient, en comparaison avec la libération émotionnelle et la résolution de conflits internes qui va se dérouler avec une faible dose. La préparation des patients dura 1 semaine, avec divers tests psychologiques, puis on administra la prise de LSD par tirage au sort. Ensuite il y eut une évaluation au 6ème, 12ème et 18ème mois après la thérapie. À 6 mois le taux d'abstinence était de 53% dans le groupe à forte dose contre 33% pour le groupe à faible dose. Un an après il n'y avait plus de différence statistiquement significative entre le groupe à forte et à faible dose.

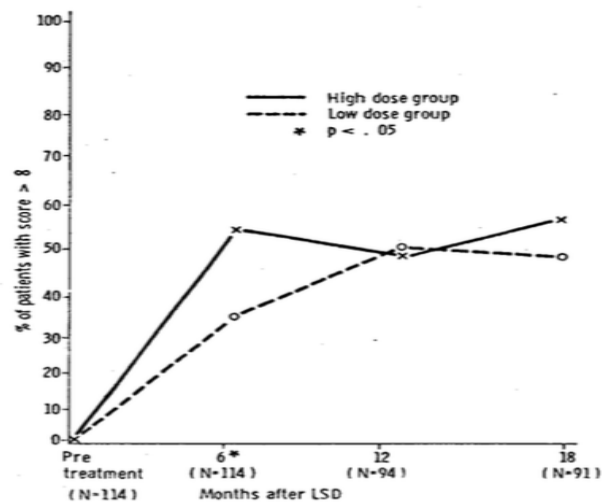


Fig. 7 Percentage of Alcoholic patients Essentially Rehabilitated After LSD Treatment: Drinking Behavior.

Figure 8 : Pourcentage de patients alcooliques essentiellement réhabilités après le traitement au LSD (Kurland, 1971)

18 mois après, la thérapie sous LSD (450 µg et 50 µg confondues) s'avéra un succès. Le taux était d'environ 50% pour les deux groupes contre 12% pour les traitements classiques dans le même hôpital (Kurland, 1971).

3.2.3.2.2 L'étude de Ludwig, Levine et Stark

Au contraire l'équipe de Ludwig, Levine et Stark du Mendota State Hospital dans le Wisconsin aux USA n'a pas donné de résultats concluants, pourtant elle avait reçu le prix Hoffheimer de l'association psychiatrique américaine. Elle respectait tous les critères de recherche de l'époque. L'étude se basait sur 176 patients alcooliques, on leur proposa par tirage au sort une des 4 thérapies suivantes :

- thérapie psychédélique par le LSD
- thérapie hypnodélique sous LSD
- LSD seul
- thérapie classique sans LSD

Mais ils ne trouvèrent aucune différence significative entre les 4 groupes, et tous les résultats étaient mauvais (Ludwig, 1969).

Analysons cette étude dans le détail. Nous pouvons repérer des déficiences importantes dissimulées derrière une méthodologie qui semble être rigoureuse :

- La préparation des patients qui est primordiale n'était que d'une séance de 2 heures, alors qu'elle nécessiterait 5 à 10 séances d'1 heure.
- Ils annoncent tester la psychothérapie psychédélique par LSD mais ils n'effectuèrent qu'une approche psycholytique (qui n'est pas efficace dans le traitement du sevrage à l'alcool). Le dosage d'environ 200 µg était insuffisant pour une psychothérapie psychédélique. Dans cette approche psycholytique il avait un échange verbal continu qui augmente les résistances du sujet et qui empêche la régression profonde souhaitée.
- Les psychothérapeutes n'étaient là que 3 heures au côté des sujets.
- Du fait du non-respect des règles pour faire une psychothérapie psychédélique, les expériences mystiques qui sont la clef de cette thérapie, n'apparurent que dans 8,4% des cas contre 78% dans l'étude précédente.
- Le personnel qui réalisa l'étude n'avait jamais expérimenté d'états psychédéliques (ce qui est important pour savoir accompagner le patient), aucune expérience en tant

qu'hypnothérapeute et ils n'avaient jamais fait de psychothérapies par psychédéliques. Juste une simple formation rapide sur le sujet.

En analysant en détail les protocoles cliniques, le psychiatre français Chambon conclut que l'étude a produit des résultats non significatifs car le personnel était non expérimenté, qu'il y avait une mauvaise préparation des patients, qu'il n'y avait pas d'approche mystique, ainsi qu'une violation des règles de base de la psychothérapie par psychédélique. Il précise que le LSD est un catalyseur, et que si le chemin emprunté n'est pas le bon, même le meilleur catalyseur n'apportera aucun bon résultat. L'approche reste donc essentielle.

3.2.3.3 Le sevrage des héroïnomanes (Savage, 1973)

Au vu des résultats intéressants pour le sevrage des alcooliques, l'équipe du Docteur Savage et Mc Cabe du même hôpital que l'équipe de Kurland, ont effectué une étude sur le sevrage des toxicomanes à l'héroïne. L'étude se déroulait sur 68 héroïnomanes, ils étaient divisés en 2 groupes, les un étaient soumis à une psychothérapie par LSD (avec une forte dose de LSD entre 200-500 µg et qui avaient bénéficié, en amont, de plusieurs semaines de psychothérapie préparatoire) et l'autre groupe était soumis au programme classique de sevrage à l'héroïne. Après la séance de psychothérapie par LSD, chaque patient recevait une semaine de thérapie, afin d'intégrer l'expérience. Le choix du groupe était effectué par tirage au sort.

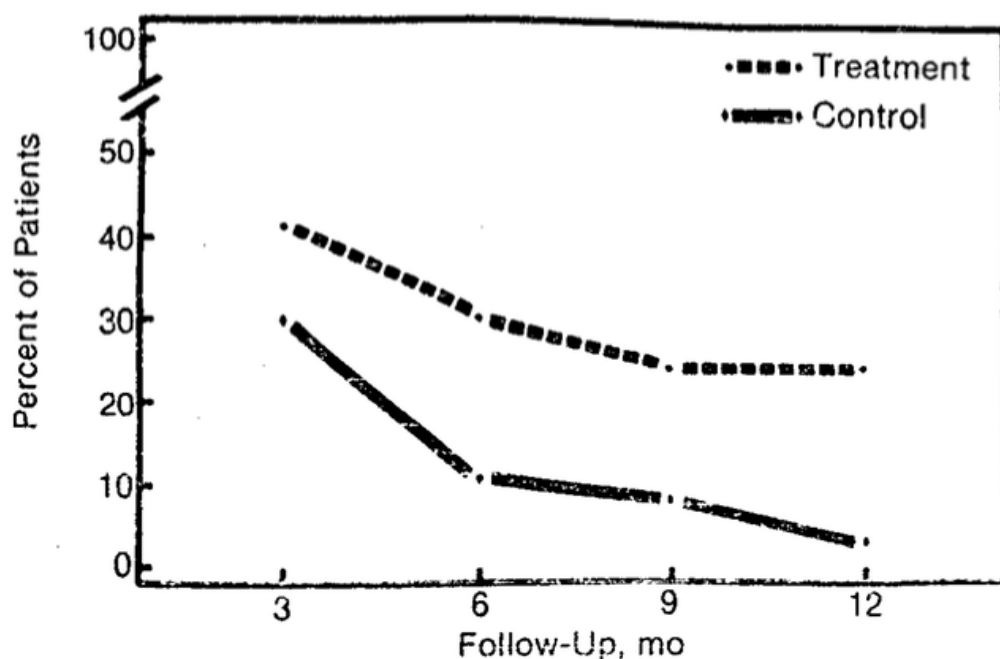


Figure 9 : Pourcentage de patients abstinents à 3, 6, 9 et 12 mois de suivi (Savage, 1973)

À 6 mois le pourcentage d'abstinents était d'environ 33% pour le groupe LSD, contre 10% pour le groupe de contrôle. À 12 mois ils étaient encore 25% à être abstinents contre 5% pour le groupe de contrôle. Au cours des 18 mois du projet de traitement, le profil du toxicomane typique était : un solitaire qui n'a jamais connu l'amour véritable, ou le bonheur, et qui avait peur de ses souvenirs passés. Il semblait apaiser ses sentiments de peur, de dépression, d'isolement, et de rage à travers l'usage d'héroïne. Il est intéressant de lire les comparaisons décrites des héroïnomanes entre les effets du LSD et de l'héroïne. Voici deux citations de patients tests qui ont participé à cette étude.

« L'héroïne a un effet anesthésiant sur vous. Elle a tendance à vous détendre et vous emmener hors et loin de vous et de votre environnement. Le LSD vous rend plus conscient de vous-même et vous met directement dans ce qui vous dérange. » Morris N

« Les deux expériences : l'héroïne et le LSD sont comme la nuit et le jour. L'héroïne est la nuit, un temps pour dormir, et avec le sommeil, rien ne vient sauf le rêve. Mais avec le LSD, c'est comme l'aurore, un nouveau réveil, il étend votre esprit, cela vous donne une toute nouvelle perspective sur la vie. » Leonard N

En 2007, John Halpern qui est professeur adjoint de psychiatrie à l'Harvard Medical School et s'est basé sur 32 recherches portant au total sur 1105 patients dépendants à l'alcool, a démontré que les effets anti-addictifs du LSD sont prouvés sur une période de 2 mois. Ce programme d'étude était limité à une seule séance de LSD. Tout pousse à croire, qu'une ou deux psychothérapies assistées par LSD de plus pourraient donner des résultats significativement plus élevés.

3.2.3.4 LSD et le soulagement de la douleur chez les patients en fin de vie

Le psychiatre Eric Klast fit de nombreuses études sur le LSD. En 1963-1964, il publia une étude sur le soulagement des douleurs chez des patients en fin de vie. Cette notion de "patients en fin de vie" est essentielle, nous allons voir pourquoi. Il sélectionna 50 patients souffrant de graves maladies comme la gangrène ou divers cancers incurables et possédant tous de très fortes douleurs. Il compara les effets antalgiques de 2 opiacés : l'hydromorphe et la péthidine face au LSD.

A
Percentage of Patients Free of Pain for Designated Periods
(Exclusive of First 3 Hours of Drug Administration)

Duration	Meperidine	Dihydromorphinone	LSD-25
0 to 6	8.5	8.5	—
7 to 12	6.4	14.9	14.9
13 to 18	—	—	10.6
19 and over	—	—	48.9
patients with no protracted pain-free periods	85.1	76.6	25.6
Total	100.0	100.0	100.0

B
Mean Number of Pain-Free 20-Minute Periods for Each Drug*

Drug	Code	Mean	Probability Statement
Meperidine	m	5.7	m versus d; $p < 0.04$
Dihydromorphinone	d	8.4	d versus L; $p < 0.001$
LSD-25	L	95.6	m versus L; $p < 0.001$

*The usual analysis of variance methods could not be employed, as the data were violative of key assumptions; the errors associated with randomness were not normally distributed and the within-drug variances were heterogeneous. We attempted to transform the data in order to meet these requirements, but none of the transformations worked. Resort, therefore, was made to the nonparametric Wilcoxon matched-pairs signed-rank test for each drug pair, that is, meperidine versus dihydromorphinone, dihydromorphinone versus LSD-25, and LSD-25 versus meperidine.

Figure 10 : Analyse des scores d'analgésie (tableau A et tableau B) (Eric Kast, 1964)

L'hydromorphe permet en moyenne 8,4 périodes de 20 minutes d'analgésie, soit environ 3 heures de périodes sans douleurs au total (tableau B). Mais 85% des patients n'avaient pas eu de longues périodes sans douleur (tableau A). La péthidine permet en moyenne 5,7 périodes de 20 minutes d'analgésie, soit environ 2 heures de périodes sans douleurs au total (tableau B). Mais 77% des patients n'avaient pas eu de longues périodes sans douleur (tableau A). Le LSD mit plus de temps à soulager la douleur mais durant une période beaucoup plus longue : près de 50% des patients avaient une longue période de 19 heures et plus sans douleurs (tableau A), allant même jusqu'à 92 heures. Cela permet en moyenne 95,6 périodes de 20 minutes d'analgésie, soit environ 32 heures de périodes sans douleurs au total (tableau B).

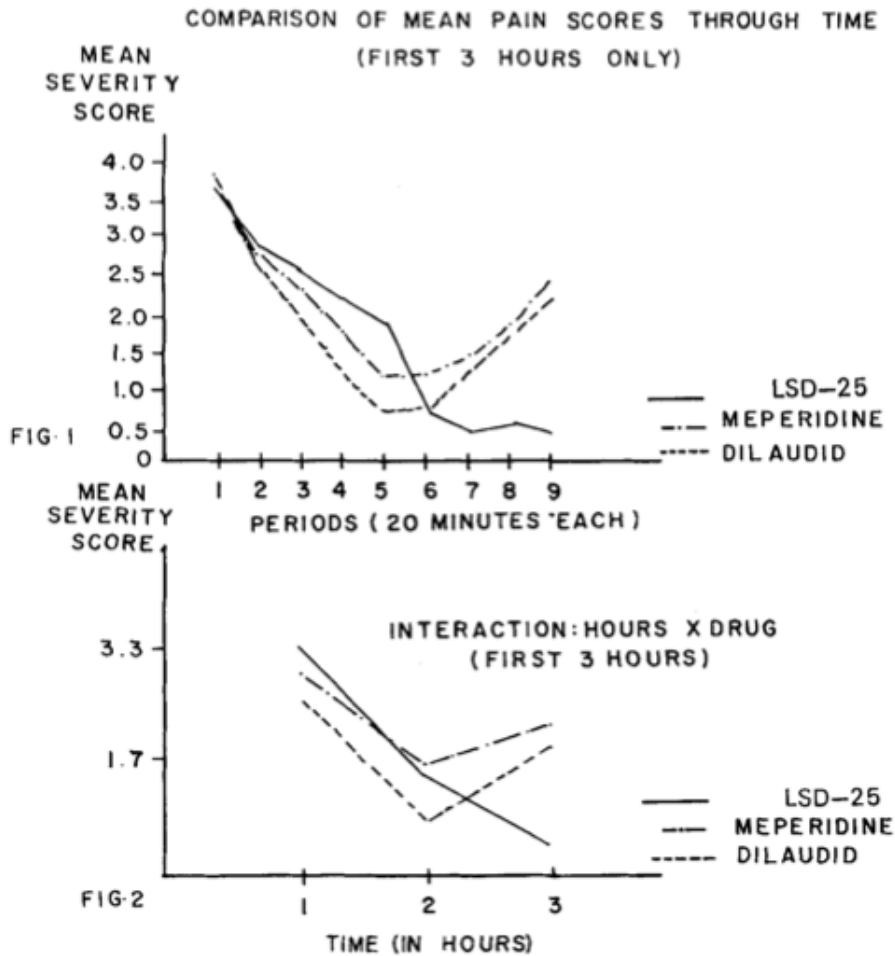


Figure 11: Diagramme montrant que le LSD est efficace mais il prend plus de temps à agir. (Eric Kast, 1964)

Quelle hypothèse pour son action antalgique ?

Commençons par un petit rappel : il existe 3 types de douleurs :

- Les douleurs nociceptives : qui correspondent aux douleurs classiques, elles sont liées à un message douloureux, un stimulus nociceptif transmis par le système nerveux. Elles répondent bien aux antalgiques.

- Les douleurs neuropathiques : elles sont dues à une stimulation non voulue des nerfs. Elles ne répondent pas bien aux antalgiques.

- Les douleurs psychogènes : elles sont générées par le psychisme, mais elles ne sont pas imaginaires. Elles sont vraiment ressenties par l'individu et existent en l'absence de lésions.

Ici la cause de la douleur ne peut être classée spécifiquement dans une seule de ces 3 catégories. D'après le psychiatre Eric Kast, elle serait provoquée par l'anxiété induite par la peur d'une mort certaine. En effet, ce serait dû à un déplacement ou à un transfert de leur

angoisse de la mort vers des symptômes physiques qui est la douleur. Du fait de leur expérience mystique dû aux LSD, l'expérience diminuerait leur anxiété vis-à-vis de la mort ainsi qu'un changement d'attitude envers la mort et sa conception. Cette expérience les « distrait » de leur anticipation de la mort. De ce fait, il y aurait une diminution de transfert de cette anxiété en douleur (Eric Kast, 1964).

Il faut aussi noter, sur une étude complémentaire, 2/3 des patients avaient une amélioration moyenne ou forte de leur état dépressif, de l'anxiété, et de la peur de la mort (le patient parvient à voir la mort différemment et l'appréhende moins grâce à l'expérience mystique) ainsi que de leurs douleurs (Pahnke, 1969). L'utilisation du LSD dans les soins palliatifs pourrait améliorer grandement la prise en charge des patients, souvent assommé par des opiacés, anxiolytiques, antidépresseurs et autres neuroleptiques.

3.2.3.5 LSD et algie neurovasculaire de la face (Halpern JH, 2006)

L'algie neurovasculaire (AVF) de la face est due à une dilatation des vaisseaux sanguins qui pressent le nerf trijumeau. Elle fait partie des maladies qui provoquent les pires douleurs au monde. « Les patients ont l'impression qu'on leur enfonce un pic à glace dans l'œil ou dans la tête ». Les crises surviennent 1 à 8 fois par jour, durant plusieurs heures, par série s'étalant sur 4 à 8 mois. Avec 1 ou 2 séries de crises par an. Parfois la maladie est chronique : il n'y a pas de période de rémission. Dans 10% des cas il n'y a pas de traitement efficace. Le suicide est une voie possible, d'où le surnom de cette maladie : « la céphalée suicidaire ».

En 2006, le docteur Halpern de la faculté de médecine d'Havard a pu avoir une dérogation pour administrer du LSD sur 53 patients volontaires qui souffraient d'algie neurovasculaire de la face. L'étude comporte une simple administration sans psychothérapie.

Elle démontre les propriétés : - suppressives (les crises s'arrêtent)

- une action prophylactique
- un allongement de la période de rémission

L'étude portait donc sur le LSD mais aussi sur la psilocybine (principe actif des champignons hallucinogènes les psilocybes, et qui a un mécanisme d'action très proche du LSD). Les auteurs ont interrogé les 53 patients AVF qui avaient utilisé soit le LSD, soit la psilocybine.

- 22 des 26 utilisateurs de psilocybine ont déclaré l'arrêt des crises (action suppressive).

- 25 sur 48 utilisateurs de psilocybine et 7 des 8 usagers de LSD ont signalé la fin de période de crise de l'algie.

- 18 de 19 utilisateurs de la psilocybine et 4 des 5 usagers de LSD ont signalé un allongement de la période de rémission.

En plus de ces résultats, l'étude a démontré qu'il ne fallait qu'une prise de LSD tous les 5 jours au début de la série de crise. Il y a aussi un allongement de la période de rémission chez 91% des patients sous psilocybine et 80% sous LSD. Chez les chroniques, les périodes de rémission s'étalaient de 24 heures à 8 mois, et certains n'étaient plus chroniques. Du fait des difficultés de la mise en place de cette étude, il n'y avait pas de groupe de contrôle en double aveugle. Nous attendons une prochaine étude en double aveugle pour confirmer les résultats.

Par la suite, il y a eu une étude menée par la même équipe avec un dérivé du LSD non hallucinogène le 2-bromo-LSD, sur 4 patients, qui a permis de montrer des résultats similaires très prometteurs, comparables à ceux du LSD.

Conclusion : Si la psilocybine et le LSD ont des effets thérapeutiques importants, le 2-bromo-LSD peut être plus sûr pour des recherches plus poussées. Le 2-bromo-LSD pourrait être le premier agent non hallucinogène à modifier de façon significative le cours de la vie des patients souffrant de cette maladie très invalidante. De plus, cette étude nous montre ici que le LSD a permis de découvrir un traitement non pas par son effet psychédélique, mais par son effet purement pharmacologique.

3.2.3.6 Plus récemment

En 2012 est sortie la première méta-analyse quantitative, effectuée par 2 auteurs qui ont extrait de manière indépendante les données de 6 études regroupant 536 patients et qui confirme le lien entre une prise unique de LSD dans le cadre d'un traitement et la baisse d'abus d'alcool chez des alcooliques (Krebs, 2012).

3.2.3.7 Et maintenant ?

Des recherches et des résultats très prometteurs : à partir du recul qu'on a sur la substance, de sa quasi innocuité et de son absence quasi totale d'effets secondaires indésirables (les sujets des études ont maintenant 70 ans) (Doblin, 1999), on se demande pourquoi ce psychédélique qui avait démontré scientifiquement, et qui a donné des résultats à un grand nombre de patients, se soit vu du jour au lendemain relégué au statut de « drogues privées d'utilité médicale et scientifique » en 1966 aux USA (Chambon, 2009). Il est

primordial de ne plus faire les mêmes erreurs maintenant que les psychédéliques ont une chance d'être considéré comme médicaments et entrer en thérapeutique.

3.2.3.8 Les psilocybes

Nous ne développerons pas ici les champignons hallucinogènes psilocybes. Non pas pour la raison qu'il n'existe pas d'études sur le sujet, mais par ce qu'ils ont un mécanisme d'action proche du LSD, et pour le coup des effets plus ou moins similaires. Décrivons tout de même succinctement, les quelques indications thérapeutiques qui ont été soumises à des recherches.

Traitement des Troubles obsessionnel compulsif, avec délais d'action plus rapide et de meilleurs résultats qu'avec des antidépresseurs. Une des études menée en 2006 par Moreno s'intitule « Innocuité, tolérabilité et efficacité de la psilocybine chez 9 patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif » (Moreno FA, 2006).

Réduire l'anxiété, la dépression et la douleur physique chez des patients atteints de maladies incurables. Une étude récente, qui prolonge les recherches des années 50-70 dont les résultats ont été publiés en 2011, démontre une réduction significative de l'anxiété à 1 et 3 mois après le traitement. Au niveau de la dépression (échelle de Beck) une amélioration de l'humeur qui devient significative à 6 mois. L'étude est effectuée en double aveugle avec placebo sur 12 patients souffrant d'un cancer avancé et d'anxiété (Grob CS, 2011).

Traitement des algies neurovasculaires de la face, déjà vu précédemment. À noter que Bob Wold une personne souffrant d'ANF résistante à tout traitement, avait connu une rémission totale de ses crises avec la psilocybine. Il créa en 2001 le groupement le « Clusterbusters » qui a pour but de faire connaître au public l'efficacité de la psilocybine et soutient les recherches médicales à ce sujet, notamment celle d'Halpern en 2006.

Traitement de l'addiction au tabac. Une étude pilote très récente de 2014 a testé l'usage de la psilocybine dans le sevrage tabagique. Les participants étaient 15 fumeurs avec une moyenne de 19 cigarettes par jour pendant une durée moyenne de 31 ans. L'étude a montré que 12 des 15 participants (80 %) étaient abstinents à 6 mois. Le taux d'abandon du tabagisme observé dépasse considérablement les taux fréquemment rapportés pour d'autres thérapies comportementales et/ou pharmacologiques (typiquement < 35 %). Cette première étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives, mais ces résultats suggèrent le potentiel thérapeutique de la psilocybine comme modèle de traitement de cessation de tabagisme (Johnson MW, 2014).

3.2.4 Pour terminer

Le LSD est certainement le psychédélique qui a été le plus étudié dans le monde, il est lui aussi porteur de propriétés thérapeutiques intéressantes comme nous avons pu le voir. Maintenant nous allons nous pencher sur la kétamine, qui est elle aussi, passée en étude de phase II pour ses effets psychédéliques. Mais qui est en phase III (étude sur des groupes de 1000 à 4000 patients) en tant qu'anesthésique et qui est utilisée couramment dans les hôpitaux.

CHAPITRE III

Psychédéliques et thérapeutiques

--Kétamine--

3.3 La kétamine

3.3.1 Histoire



Figure 12 : Flacon de kétamine

Au cours des années 1950, les laboratoires Parke-Davis voulaient mettre au point un agent anesthésique basé sur les cyclohexylamines possédant des propriétés analgésiques. Les deux produits sélectionnés étaient le CI-400 (chlorhydrate de N-éthyl-1-phénylcyclohexamine) et le PCP (chlorhydrate de N-(1-phénylcyclohexyl)-pipéridine). À la différence des autres anesthésiques, ils n'avaient pas d'effets déprimeurs respiratoires, ni cardiovasculaires. Par contre ils provoquaient de fortes hallucinations. Alors les chercheurs se sont mis à synthétiser plus de 200 dérivés de PCP pour en garder un seul : la kétamine.

Son intérêt est qu'elle possédait des effets psychiques moindres et une durée d'action plus courte. Son effet anesthésique était moins fort et plus bref. Les recherches permirent de révéler une très forte analgésie avec une anesthésie courte dite « dissociative », c'est-à-dire une dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre le système limbique et le système thalamocortical. Cette anesthésie dite "dissociative" (dissociation entre le cortex frontal et le reste du cerveau) provoque des rêves, et les éventuelles hallucinations liées à la kétamine. Elle déconnecte l'esprit du corps à la différence des anesthésiques classiques qui « éteignent » la conscience.

En 1966, la kétamine fut brevetée comme anesthésiant en médecine humaine et vétérinaire par les laboratoires Parke-Davis, et sa prescription fut autorisée en 1969 aux États-Unis. Elle fut notamment utilisée durant la guerre du Vietnam. En 1970, la FDA (Food and Drug Administration : agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) autorisa l'utilisation de la kétamine chez les personnes âgées et les enfants.

De part sa grande marge de sécurité et ne nécessitant pas d'assistance cardio-respiratoire, la kétamine était devenue un anesthésique de référence dans les cabinets médicaux et les hôpitaux. Elle fut disponible en France en 1970. La kétamine était couramment associée à une benzodiazépine (notamment le diazépam) ou au dropéridol pour diminuer les effets psychotropes de la kétamine. Puis dès 1971, le groupe de recherche de Sadove démontra les effets analgésiques et la modération des effets secondaires de la kétamine à doses «subdissociatives» (0,44 mg/kg) (Sadove MS, 1971).

Les études sur la kétamine et sur ses isomères continuèrent durant les années suivantes. Il devint un anesthésique couramment utilisé. Par la suite, avec l'arrivée des hypnotiques par voie intraveineuse qui étaient dénués de tout effet psychédélique et qui possédaient une meilleure pharmacocinétique, la kétamine fut moins utilisée.

Dans les années 1990 on commença à comprendre l'intérêt central du récepteur NMDA dans les psychoses, et plus précisément dans la schizophrénie ainsi que dans la physiopathologie du fonctionnement mental. La kétamine, agissant principalement comme antagoniste de ce récepteur, devient incontournable dans ces recherches.

Dans les années 2000, les recherches ne se limitèrent pas seulement à ces domaines : on lui trouva des effets antihyperalgésiques et analgésiques vis-à-vis de douleurs aiguës ou chroniques. Sans oublier - ce qui nous intéresse le plus - l'utilisation de la kétamine à doses psychédéliques pour le sevrage de l'alcool, de l'héroïne et son utilisation comme nouvel antidépresseur (Mion, 2012) (history-of-ketamine, 2014).

3.3.2 Pharmacologie

3.3.2.1 Métabolisme

La kétamine est oxydée dans l'organisme par les enzymes microsomales en norkétamine (N-déméthylation) à 80%. La norkétamine est un métabolite actif. Le métabolisme de la kétamine est effectué par le foie, le rein, mais aussi l'intestin et les poumons (Mion, 2012).

3.3.2.2 Classe thérapeutique

La kétamine est un anesthésique dit dissociatif. À dose sub-anesthésique, c'est un hallucinogène dissociatif-psychédélique. Il est proche du PCP (phencyclidine).

3.3.2.3 Neuropharmacologie

La neuropharmacologie de la kétamine est complexe. Elle agit principalement sur les récepteurs NMDA qui sont les sites de fixation du glutamate (le neuromédiateur excitateur du SNC). Elle agit également sur le GABA, les monoamines, l'acétylcholine, et les récepteurs opioïdes. Nous allons détailler les répercussions de ces neuromédiateurs soumis à l'action de la kétamine. Mais nous développerons surtout les récepteurs au glutamate qui sont au centre du mode d'action de la kétamine, les autres ayant une importance moindre.

3.3.2.3.1 Le système GABAergique

Au niveau du système GABAergique il n'y a que peu d'effets, sauf à des concentrations très élevées en kétamine. La kétamine module le fonctionnement du GABA seulement à des concentrations supérieures à 500 μmol , ce qui est très élevé (Flood P, 2000). Il a été montré une amélioration de la transmission GABAergique dans les tranches d'hippocampe murin à des hautes concentrations (1 μmol) (Wakasugi M, 1999). En résumé, le système GABAergique n'est pas au centre du mécanisme d'action de la kétamine.

3.3.2.3.2 Le système monoaminergique

Dans le système des neuromédiateurs monoaminergiques, la kétamine exerce une action sur la libération et la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine au niveau du cortex cérébral, ce qui produirait les effets hypnotiques, psychiques et analgésiques de la molécule, du moins partiellement (Mion, 2012). Mais encore une fois, cela reste d'importance moindre par rapport au récepteur NMDA.

3.3.2.3.3 Le système cholinergique

L'action au niveau du système cholinergique est compliquée car elle varie en fonction des autres neuromédiateurs. Pour rappel, les neurones cholinergiques sont impliqués dans les phénomènes de mémorisation, d'apprentissage et dans la fonction motrice. L'hippocampe reçoit une innervation cholinergique extrinsèque à partir de l'aire septale médiale, et ce système semble contrôlé par des neurones dopaminergiques : les agonistes D1 augmentent la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe. En résumé, la kétamine faciliterait la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe par le biais d'une augmentation de dopamine, mais pas dans le striatum. Cette activité est corrélée à l'état d'éveil et aux

capacités cognitives : elle expliquerait l'activité onirique déclenchée par la kétamine (Mion, 2012).

Toutefois, dans certains modèles, aux concentrations pertinentes en clinique, la kétamine pourrait inhiber la libération d'acétylcholine modulée par les récepteurs NMDA (Kohrs R, 1998). Ainsi, l'action de la kétamine sur le système cholinergique, est complexe, d'autant que la molécule a plutôt un effet inhibiteur direct sur les récepteurs cholinergiques.

Les récepteurs nicotinique et muscarinique, périphériques et centraux, semblent intervenir dans les effets pharmacologiques de la kétamine, particulièrement dans les phénomènes psychiques (Mion, 2012).

3.3.2.3.4 Le système glutamatergique

Le glutamate est le neuromédiateur excitateur le plus important du SNC. Son action est compensée par les effets inhibiteurs du GABA dont il est le principal précurseur. Lorsque qu'il n'y a plus d'équilibre entre le glutamate et le GABA et que les concentrations en glutamate atteignent un niveau excessif dans la fente synaptique, il peut hyperstimuler les neurones et provoquer leur mort.

Le glutamate est l'acide aminé le plus abondant du SNC, il participe entre autres aux phénomènes impliqués dans la mémorisation, la croissance neuronale, mais aussi à des processus pathologiques comme les phénomènes d'hyperalgésie, l'épilepsie ou certaines maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer.

Le glutamate se lie à divers récepteurs post-synaptiques. Les récepteurs-canaux, les récepteurs NMDA, AMPA et kaïnate laissent entrer des cations (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Ces cations, chargés positivement, entrent et activent les canaux sodiques voltage-dépendants qui déclenchent la décharge d'un potentiel d'action.

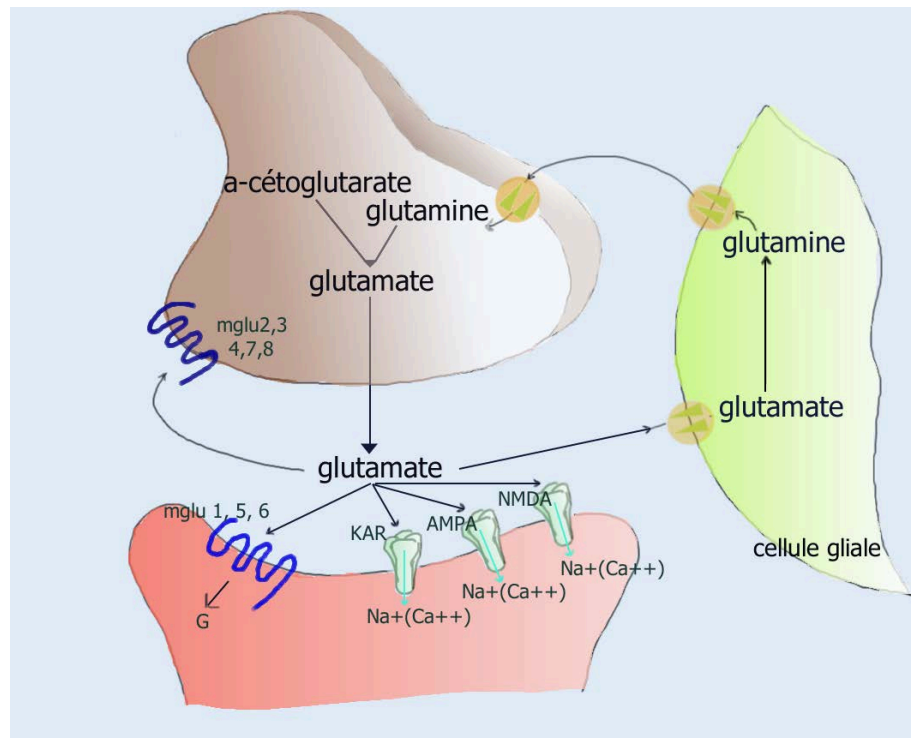


Figure 13 : circuit du glutamate (Mion, 2012)

L'action de la kétamine est essentiellement due à son effet inhibiteur non compétitif du glutamate au niveau des récepteurs NMDA. Cet effet est observé essentiellement au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal, ce qui explique ses effets importants sur la mémoire et la conscience ainsi que sur la perception de l'espace et des distances. Précisons que les récepteurs AMPA et kaïnate sont également inhibés par la kétamine d'après des études de pharmacologie animale (Brennan, 1998).

Développons l'action sur les récepteurs NMDA, qui est propre à cette substance, et qui lui confère la propriété d'hallucinogène dissociatif. Les récepteurs NMDA sont perméables aux échanges sodium-potassium et sont surtout remarquables par leur conductance ou perméabilité calcique. Le récepteur NMDA est constitué principalement des sous-unités NR1 et NR2, la sous-unité NR3 est moins importante. À l'état de repos, lorsque la membrane n'est pas dépolarisée, le canal est obstrué par un ion magnésium Mg^{2+} , les ions calcium Ca^{2+} ne traversent pas le canal.

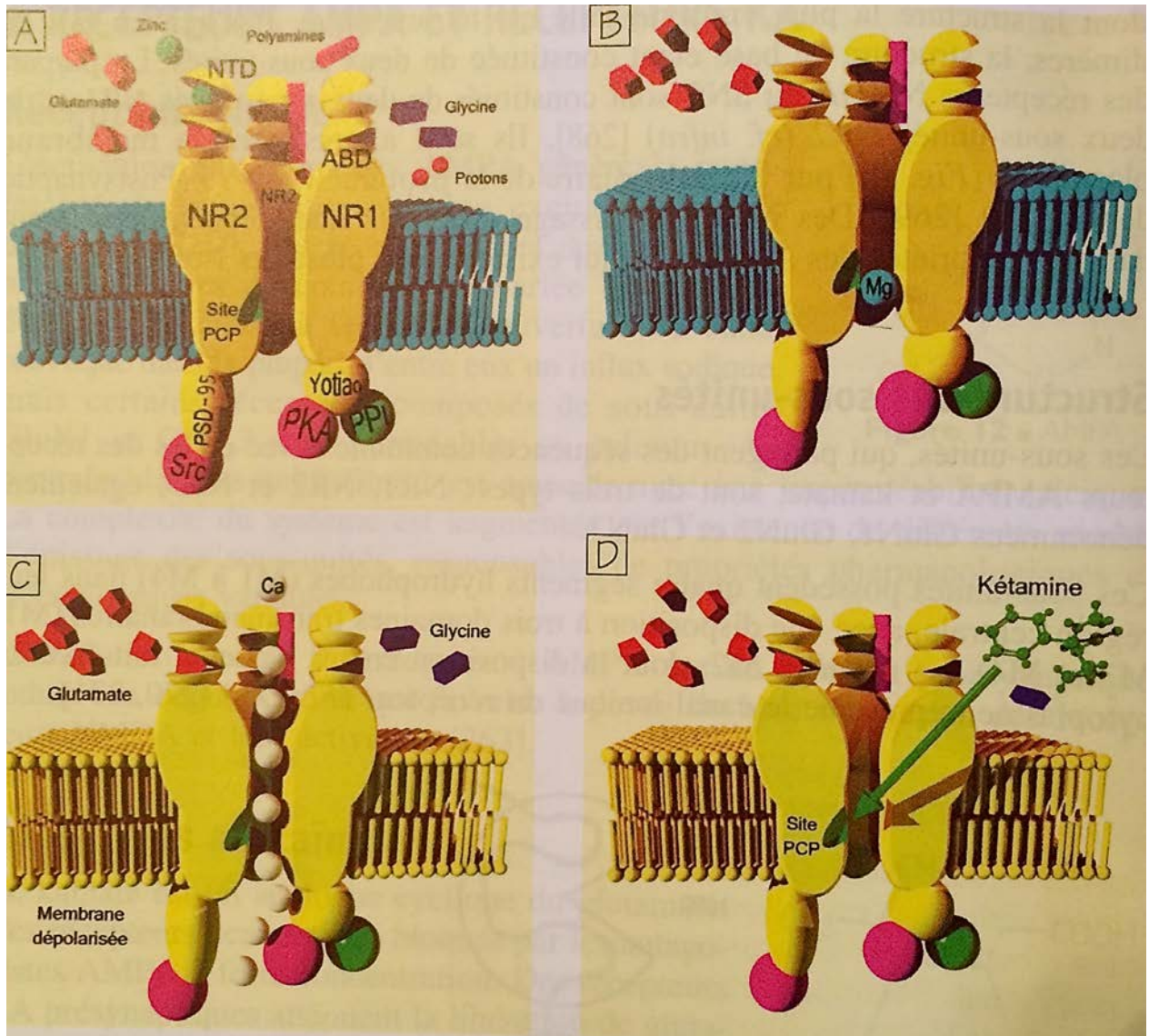


Figure 14 : le récepteur NMDA et leurs sites de fixations (Mion, 2012)

A : Les sous-unités NR1 et NR2 forment un canal

B : On peut observer que l'ion Mg^{2+} bloque le canal et empêche l'entrée d'ions Ca^{2+}

C : La fixation du glutamate sur la sous-unité NR2 et la glycine (co-agoniste) qui se fixe sur la sous-unité NR1, engendre le déplacement de l'ion Mg^{2+} , ainsi les ions Ca^{2+} peuvent rentrer par le canal.

D : la kétamine se fixe sur le site PCP et bloque le canal du récepteur NMDA

3.3.2.3.4.1 Le récepteur NMDA

Sous-unités NR1 : Il y a 7 sous types (de A à G) de l'unité NR1. La perméabilité calcique est régulée par un résidu asparagine qui se fixe à la place de la glycine (Dingledine R, 1999).

Sous-unités NR2 : Les sous-unités NR2, au sein du complexe NR1/NR2 semblent jouer un rôle prépondérant dans les processus pathologiques liés au fonctionnement anormal des récepteurs NMDA, ainsi que dans la schizophrénie (Mony L, 2009) (Gao XM, 2000). Il existe 4 sous types de récepteurs NR2 (de A à D). Les récepteurs A et B sont les plus répandus. Le sous-type NR2A est présent dans tout le SNC. Le sous-type NR2B est surtout présent dans le système limbique. Le type NR2B participe à la transmission des messages douloureux dans le thalamus, la moelle et dans les régions extrasynaptiques (les fibres afférentes primaires par exemple) (Mony L, 2009) (Petrenko AB, 2003). Les récepteurs NR2C sont essentiellement présents dans le cervelet et les NR2D dans la moelle.

3.3.2.3.5 Fonctionnement des récepteurs NMDA

L'activation des récepteurs NMDA est une cinétique complexe, cela implique plusieurs agonistes agissant en coopération mais aussi des mécanismes régulateurs qui favorisent l'état fermé du canal (Song KJ, 1998).

Agonistes : Le site de liaison au glutamate des récepteurs NMDA est le domaine ABD situé sur l'unité NR2. C'est ce site qui est sélectivement activé par le N-méthyl-D-aspartate et le glutamate. L'activation du récepteur NMDA nécessite la liaison simultanée d'une molécule de glycine dans le domaine ABD de la sous unité NR1 (Muth-Selbach U, 2004) (Danysz W, 1998). Le glutamate et la glycine sont des « co-agonistes » du système.

Le bloc magnésien du canal : La présence de l'ion magnésium voltage dépendant des récepteurs NMDA est le principal mécanisme qui s'oppose à l'ouverture du canal (Herroeder S, 2011). Au potentiel membranaire de repos (environ -70mV), les ions Mg²⁺ extracellulaires bloquent le canal, même si les co-agonistes (glutamate et glycine) sont liés à leurs sites respectifs. Le site de fixation des ions Mg²⁺ est situé assez bas, sur le versant intracellulaire du canal, au niveau de la sous-unité NR2. Si il y a une dépolarisation neuronale, les forces électrostatiques négatives qui attiraient l'ion Mg²⁺ s'effondrent et le magnésium est libéré. Il y a alors un influx calcique d'autant plus important que la dépolarisation est marquée.

Après l'ouverture des canaux NMDA, il y a une augmentation de calcium intracellulaire qui est le point de départ de la synthèse de seconds messagers comme les prostaglandines et l'oxyde nitrique (NO). Ces seconds messagers facilitent la libération présynaptique de glutamate, ce qui provoque une amplification en chaîne. L'augmentation intraneuronale de la concentration de calcium provoque secondairement l'activation de kinases qui régulent l'activité des récepteurs et modulent en aval l'expression de gènes dits

« précoces » comme le gène c-fos. Ces modifications transcriptionnelles permettent les processus de mémorisation à long terme (Muller A, 1999).

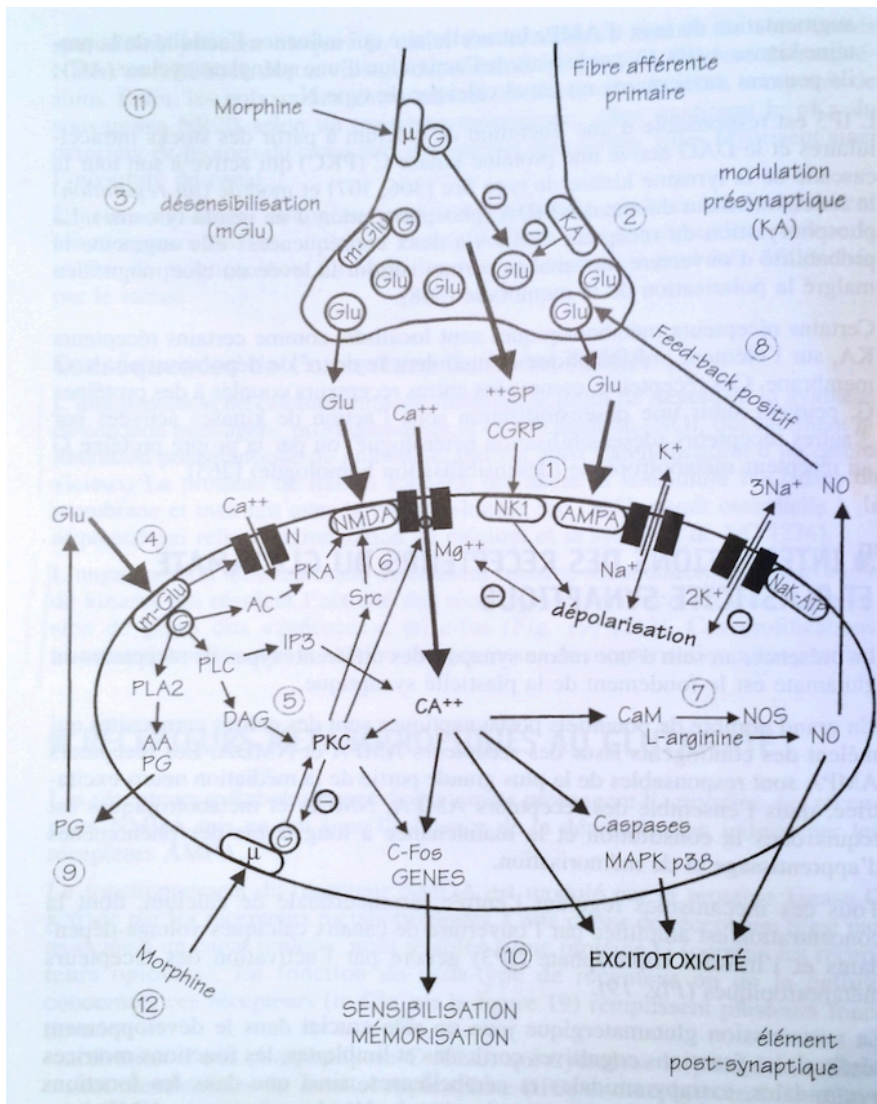


Figure 15 : Relation entre les différents récepteurs du glutamate, les récepteurs μ et la plasticité synaptique (Mion, 2012)

Les transmissions glutamatergiques jouent un rôle fondamental dans le développement cérébral, les fonctions cognitives corticales et limbiques, les fonctions motrices pyramidales, extrapyramidales et cérébelleuses, ainsi que dans les fonctions sensorielles (Dickenson, 1995).

3.3.2.3.5.1 Relation entre les récepteurs opioïdes et les récepteurs NMDA

Il y a des interactions entre les récepteurs NMDA et les récepteurs opioïdes, cela explique les propriétés antihyperalgésiques de la kétamine (Mao J, 1995).

Au niveau des recherches actuelles, les relations entre le système opioïdes et la kétamine ne sont pas univoques. On remarque d'une part : que les morphinomimétiques ont

une faible affinité pour les récepteurs NMDA. Le groupe de chercheurs Yamakura et al. a démontré que plusieurs opiacés (morphine, mépéridine, fentanyl, codéine, et naloxone) inhibent les récepteurs NMDA (étude réalisée sur des ovocytes de xénopes) à des concentrations assez élevées (Yamakura T, 1999). Les morphinomimétiques diminuent aussi la transmission glutamatergique dans le cortex (Ostermeier AM, 2000).

Les opiacés exposent à des phénomènes d'hyperalgésie (l'hyperalgésie correspond à une perception douloureuse anormalement intense à un stimulus normalement douloureux) induite par les opiacés. Cela résulte de la mise en jeu des récepteurs NMDA dans le SNC (Guignard B, 2000) (Eisenach, 2000).

Au niveau des mêmes cellules il y a un système de communication entre les récepteurs NMDA et les récepteurs opioïdes. D'une autre part on remarque qu'à la suite de l'activation des récepteurs opioïdes et d'une protéine kinase C, il y a une phosphorylation du récepteur NMDA qui provoque le départ de l'ion magnésium, ce qui induit l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule, puis intervient une cascade de réactions, qui aboutit à une régulation négative des récepteurs opioïdes (sous-tendant la tolérance dû à la désensibilisation du récepteur) et à une réponse diminuée (sous tendant l'hyperalgésie) des récepteurs opioïdes (Chen L, 1991) (Martin WJ, 2001). Au contraire, on remarque bien qu'ici les opiacés activent les récepteurs NMDA.

La kétamine, avec son action antagoniste des récepteurs NMDA, a une action préventive sur les phénomènes d'hyperalgésie due aux opiacés, ce qui est un aspect thérapeutique très important de cette molécule (Elliott K, 1995).

3.3.2.4 Neurotoxicologie

3.3.2.4.1 Excitotoxicité

L'excitotoxicité est un processus pathologique d'altération et de destruction neuronale, provoqué par hyperactivation des neurones par l'acide glutamique et ses analogues. Les récepteurs NMDA sont impliqués dans la plasticité des synapses, la trophicité des neurones mais aussi la neurotoxicité. En effet, l'augmentation de la concentration calcique dans le neurone via l'augmentation du glutamate dans les synapses provoque une cascade de réactions délétères qui va jusqu'à la mort cellulaire.

Le système glutamatergique serait impliqué dans diverses maladies neurologiques comme la sclérose latérale amyotrophique, les maladies de Huntington, d'Alzheimer ou de Parkinson. Toutefois, le cerveau a la capacité de fonctionner en résistant à des

concentrations extracellulaire très élevés en glutamate. C'est le paradoxe de l'excitotoxicité (Cooper, 2000).

3.3.2.4.2 Neuroprotection

Les antagonistes du récepteur NMDA ont des propriétés neuroprotectrices en limitant l'apoptose neuronale (Kentros C, 1998). C'est pour cela qu'on retrouve l'amantadine et son dérivé la mémantine - qui sont des antagonistes des récepteurs NMDA – respectivement dans la prise en charge de la maladie de Parkinson et d'Alzheimer (Emre M, 2010). Ainsi la kétamine par sa fixation aux récepteurs NMDA diminue le temps d'ouverture du canal et aurait des propriétés neuroprotectrices.

De plus, l'effet est d'autant plus net si le canal NMDA a été ouvert auparavant par le glutamate. On parle du concept use-dependence qui démontre que l'effet analgésique de la kétamine est d'autant plus fort si la douleur est importante ou chronique (Gottrup H, 2000). La kétamine est aussi capable de diminuer la concentration en glutamate extracellulaire (Zhou ZS, 2000).

L'analyse plus précise du cerveau de rats au niveau du cortex préfrontal a permis de remarquer que la molécule permettait aussi la synaptogenèse : le mécanisme responsable du rétablissement de connexions synaptiques entre des neurones endommagés par le stress chronique. Une protéine centrale de la synaptogenèse nommée mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) serait fortement et rapidement activée par la kétamine (Li, 2010).

3.3.2.4.3 Neurotoxicité

Il existe tout de même une relative neurotoxicité des antagonistes NMDA au niveau de certaines zones corticales (les couches III et IV des cortex rétrosplénial et cingulaire). Elle reste transitoire à faible dose mais peut conduire vers la nécrose cellulaire en cas d'exposition au long cours. C'est notamment le cas pour la substance MK-801, antagoniste des récepteurs NMDA. Mais la kétamine qui possède une plus faible affinité pour le récepteur NMDA et qui a une courte durée d'action, ne possède que de très faibles propriétés neurotoxiques pour ces zones et rarement rapportées en utilisation clinique (Olney Jw, 1989). La neurotoxicité serait plus importante chez les animaux, les femmes et les enfants, principalement quand le cerveau n'a pas fini sa formation (Todorovic V, 2001). Il faut citer d'autres neurotoxiques : l'alcool, les benzodiazépines et les hypnotiques (Olney JW, 2002). Mis à part l'usage à de très fortes doses durant une longue période, la kétamine ne pose donc pas problème et posséderait même un effet neuroprotecteur.

3.3.3 Effets psychologiques

La kétamine à dosage subanesthésique produit une légère excitation et un bien-être dans un premier temps. Puis rapidement arrivent les effets psychédéliques ainsi qu'un état de dissociation, caractérisé par un sentiment de détachement entre le corps physique et le monde extérieur, portant le nom de dépersonnalisation et de déréalisation (Giannini AJ, 2000).

À des doses plus élevées (c'est à dire supérieures à 1mg/kg en intra-musculaire), les utilisateurs peuvent éprouver ce qu'on appelle le K-hole. Les utilisateurs peuvent avoir l'impression de rencontrer des mondes, des dimensions indescriptibles, tout en étant complètement inconscients de leur identité individuelle ou du monde extérieur. L'impression du K-hole comprend souvent des distorsions profondes ou une perte totale de la conscience corporelle, la sensation de flottement ou de tomber, de l'euphorie et la perte totale de la perception du temps. Les utilisateurs peuvent se sentir comme si leurs perceptions étaient situées si profondément dans l'esprit que le monde réel semble lointain. Certains consommateurs ne peuvent pas se rappeler de cette partie de l'expérience après avoir repris conscience, de la même manière qu'une personne peut oublier un rêve. Cela serait dû à des perturbations dans la formation de la mémoire, compte tenu du rôle du récepteur NMDA dans l'hippocampe.

Le processus de «réintégration» est lent, et l'utilisateur redevient peu à peu conscient de son environnement. Dans un premier temps, les utilisateurs ne peuvent pas se souvenir de leur propre nom, ni même savoir qu'ils sont des êtres humains, ou ce que cela signifie. Le mouvement est extrêmement difficile, et les utilisateurs peuvent ne pas être conscient du fait qu'ils ont un corps (Turner, 1994).

3.3.4 Dose

En IV (intra-veineuse) la dose moyenne de kétamine pour une anesthésie est de 2 mg/kg. En IM (intra-musculaire) la dose moyenne de kétamine pour une anesthésie est de 10 mg/kg (VIDAL, 2013). Pour une utilisation psychédélique on utilise un dosage compris entre 1/10ème à 1/6ème de la dose anesthésique. L'expérience dure entre 45 minutes à 1 heure.

3.3.5 Propriétés thérapeutiques

À l'inverse des autres psychédéliques, la kétamine possède une courte durée d'action, c'est pour cela qu'il est le candidat idéal pour une psychothérapie assistée par psychédélique. Il y a plus de 7000 publications qui prouvent la sûreté de la kétamine au niveau biologique. Il n'y a ni altération du comportement, ni trouble de la personnalité liés à l'utilisation de la kétamine au long cours.

Les cas de psychoses en rapport à l'utilisation de kétamine sont dus à une décompensation d'une pathologie psychotique d'évolution infraclinique, c'est à dire chez un individu qui avait une psychose sous-jacente qui n'était pas encore révélée. (Mion, 2012)

La kétamine a la capacité d'induire des expériences transpersonnelles qui peuvent être transformatrices. Elle est la molécule qui a la plus grande chance de devenir le premier psychédélique utilisé dans le milieu médical : il a une courte durée d'action, il dispose d'une autorisation de mise sur le marché en tant qu'anesthésique depuis les années 1960, et de nombreuses études scientifiques ont démontré la sécurité de la kétamine (Chambon, 2009). Ici nous traiterons la kétamine à dose psychédélique et non la kétamine à dose anesthésique.

3.3.5.1 La schizophrénie

Il existe deux types de schizophrénie :

- La schizophrénie à symptômes positifs, caractérisée par des délires, des hallucinations... Elle répond bien aux traitements.
- La schizophrénie à symptômes négatifs, caractérisée par un repli autistique, une pauvreté du langage spontané, une anhédonie (absence de plaisir)... Les symptômes négatifs sont beaucoup plus résistants aux traitements médicamenteux (Carson, 2000).

Les patients souffrants de schizophrénie à symptômes négatifs sembleraient avoir certaines zones du cerveau en hypoactivité, la kétamine pourrait les réactiver. L'équipe du docteur Shipilena a administré de la kétamine à 29 patients schizophrènes à symptômes négatifs qui présentaient une résistance thérapeutique aux traitements antipsychotiques classiques. De nombreux sujets connurent une amélioration importante sur leur état de démotivation et d'apathie. Dans certains cas, la kétamine peut provoquer une réactivation des symptômes positifs, mais elle reste seulement passagère et très rare : aucun cas n'a été relayé dans l'étude précédente (Shpilena, 1984).

Il y a eu des études se basant sur l'hypothèse que des substances qui auraient un effet pharmacologiquement inverse de la kétamine pourraient être utilisées pour traiter la schizophrénie dite positive. L'utilisation de substances antikétamines proglutamate comme modèle pour la schizophrénie pourrait déboucher sur de nouveaux traitements (Arvanov VL, 1998).

3.3.5.2 Dépression

Étude de John Krystal et Berman : dans les recherches autour du glutamate, les chercheurs John Krystal et Berman ont essayé de démontrer l'implication du glutamate dans la physiopathologie de la dépression. Ils ont donc utilisé un antagoniste des récepteurs NMDA (la kétamine) chez les patients souffrant de dépression. Dans cette étude, 7 patients souffrant de dépression majeure, reçurent en double aveugle et par tirage au sort : soit du chlorhydrate de kétamine par voie intraveineuse à une concentration de 0,5 mg / kg, soit un placebo en IV. Les patients sous kétamine connurent une amélioration significative des symptômes dépressifs dans les 72h après l'injection (Berman RM, 2000).

Étude de Kudoh et Takahira : des chercheurs japonais ont examiné les effets de 1 mg/kg de kétamine en intra musculaire chez des patients déprimés qui avaient subi une chirurgie orthopédique. Ils ont étudié 70 patients souffrant de dépression majeure et 25 patients non déprimé comme groupe de contrôle (groupe C). Les patients déprimés ont été divisés au hasard en deux groupes : les patients du groupe A (n = 35) ont reçu du propofol, du fentanyl, et de la **kétamine** et les patients du groupe B (n = 35) ont reçu seulement du propofol et du fentanyl. Deux jours avant la chirurgie le score moyen de dépression de Hamilton (=Hamilton Depression Rating ou HDR : plus la note est élevée, plus la dépression est grave) était de 12,7 +/- 5,4 pour le groupe A et de 12,3 +/- 6,0 pour le groupe B. Un jour après la chirurgie, les scores étaient de 9,9 +/- 4,1 pour le groupe A et de 14,4 +/- 3,8 pour le groupe B. Le score du groupe A était significativement (P <0,05) plus faible que celui du score du groupe B. Le HDR dans le groupe C était de 4,2 +/- 1,7 deux jours avant la chirurgie et de 4,8 +/- 1,6 un jour après la chirurgie. L'humeur dépressive, les tendances suicidaires, l'anxiété somatique, et l'hypocondrie avaient significativement diminué dans le groupe A par rapport au B.

À la fin de l'anesthésie, les scores de douleurs postopératoires dans le groupe A ont été de 26,6 +/- 8,7 (à 8h) et 24,9 +/- 8,2 (à 16h), et ont été significativement (P <0,05) inférieurs à 34,3 +/- 12,0 et 31,1 +/- 8,8 dans le groupe B. Au vu des résultats, et de manière statistiquement significative, ils ont pu conclure que la kétamine à petites doses améliorerait

l'état dépressif post-opératoire et soulageait la douleur postopératoire chez les patients déprimés (Kudoh A, 2002).

Étude de Zarate CA Jr, Singh JB : « L'unité de recherche des troubles de l'humeur » de l'Institut Américain de la santé mentale, a essayé de déterminer si un effet antidépresseur rapide peut être obtenu avec la kétamine chez des sujets souffrant de dépression majeure. Cette étude est contrôlée par placebo et effectuée en double aveugle. L'étude est composée de 18 patients souffrant de dépression majeure et résistant aux traitements classiques. Après une période sans traitement de deux semaines, les sujets ont reçu du chlorhydrate de kétamine (0,5 mg/kg) en IV ou un placebo sur deux jours d'essai à une semaine d'intervalle. Les sujets ont été évalués à 40, 80, 110 et 230 minutes et à 1, 2, 3, et 7 jours après l'injection. Le critère de jugement est basé sur l'échelle Hamilton.

Les sujets recevant la kétamine ont montré une amélioration significative de la dépression par rapport aux sujets recevant le placebo dans les 110 minutes après l'injection. Cette amélioration s'est prolongée tout au long de la semaine suivante. Sur les 17 sujets traités à la kétamine, 71% ont répondu positivement et 29% satisfaisaient aux critères de rémission après la perfusion de kétamine. 35% des sujets ont maintenu une réponse pendant au moins une semaine.

Conclusion : l'effet antidépresseur robuste et rapide résulte d'une dose unique par voie intraveineuse de kétamine. L'effet s'est manifesté deux heures après l'injection et a continué à rester important pendant une semaine. Tandis que les traitements antidépresseurs actuels répondent en moyenne au bout de 3 semaines (Zarate CA Jr, 2006).

Récemment une méta-analyse a confirmé le potentiel antidépresseur de la kétamine, ainsi que son action extrêmement rapide. Et conclut qu'il pourrait se créer une nouvelle classe d'antidépresseurs (Caddy, 2014). La revue scientifique « Scientific American » titre même « la prochaine génération antidépresseurs » en parlant de la kétamine (Stix, 2013).

3.3.5.3 Addictions

Concernant les études de la kétamine sur la dépression, il n'y avait pas besoin de psychothérapie. En ce qui concerne les addictions, les études suivantes sont basées sur la TPK : la Thérapie Psychédélique par Kétamine. En effet, un psychothérapeute effectue une psychothérapie sous kétamine, et ici la notion de psychothérapie associée à la kétamine est essentielle, l'action pharmacologique seule n'est pas suffisante. Voici une étude réalisée par le docteur Krupitsky, un médecin russe, qui a traité plus de 1000 patients en effectuant des psychothérapies psychédéliques avec la kétamine depuis 1985. Krupitsky constata les

propriétés enthéogènes (qui engendre un sentiment divin) de la kétamine, qui s'appuient sur un modèle existentiel et transpersonnel. Cette étude datant de 2002 nous montre le concept de cette psychothérapie ainsi que sa rigueur.

3.3.5.3.1 La TPK et le sevrage à l'héroïne

Psychothérapie sous kétamine pour la dépendance à l'héroïne : effets immédiats et suivi à deux ans (Krupitsky E, 2002)

3.3.5.3.1.1 Méthodes

60 patients héroïnomanes ont été assignés au hasard à l'un des deux groupes de TPK : le groupe expérimental a reçu une dose psychédélique, c'est à dire 2,0 mg/kg en IM de kétamine. Les patients du groupe témoin ont reçu la même psychothérapie associée à une faible dose non psychédélique de kétamine (0,2 mg/kg). Cette dose induit des effets pharmacologiques sans induire une expérience psychédélique pleine, agissant ainsi comme un placebo actif. L'étude est effectuée en double aveugle. Le traitement comprenait la préparation avant la prise de kétamine, la session de la kétamine elle-même, et la psychothérapie après la séance qui visait à aider les patients à intégrer certaines idées de leur séance de kétamine dans leur vie quotidienne. En plus du psychothérapeute qui effectue la psychothérapie, un évaluateur clinique réalise toutes les évaluations psychologiques et cliniques des sujets pendant le traitement et la période de suivi. Cet évaluateur n'avait pas non plus connaissance de la dose de kétamine administrée.

Il y a plusieurs échelles d'évaluations psychiatriques qui comprennent notamment : l'échelle de dépression, l'état de l'anxiété, le craving (sentiment d'appétence envers l'héroïne). Ainsi que des évaluations psychologiques, avec notamment : mesure du Locus de Control Scale (LCS) : pour évaluer la perception par les sujets de leur capacité à contrôler et à gérer différentes situations de leur vie, de l'Objectif-en-Life Test (PLT) : mesure de l'aspiration de l'individu au sens à la vie, etc...

Pendant les séances de kétamine, les sujets ont une altération de l'état de conscience qui est décrit comme la séparation de la conscience du corps et la dissolution de l'égo. Par conséquent, il est très important de préparer soigneusement les sujets pour mener cette expérience inhabituelle. Le psychothérapeute cherche les raisons personnelles du patient qui le pousse à vouloir arrêter l'héroïne et comment la TPK pourrait l'aider.

3.3.5.3.1.2 Résultats

Les résultats du traitement, suivi pendant 24 mois : Les données de suivi pendant 24 mois sont présentées dans la figure 1. Le taux d'abstinence dans le groupe de kétamine à dose psychédélique était significativement plus élevé que celui du groupe à faible dose. Le taux de rechute était aussi plus faible. Le groupe de kétamine à dose psychédélique a des taux d'abstinence et de rechute statistiquement significatif à partir du premier mois et ensuite pour la quasi-totalité des 24 mois de suivi. Le taux d'abstinence du groupe de kétamine à dose psychédélique à 12 mois est 5 fois plus élevé (25%) que celui de contrôle (5%).

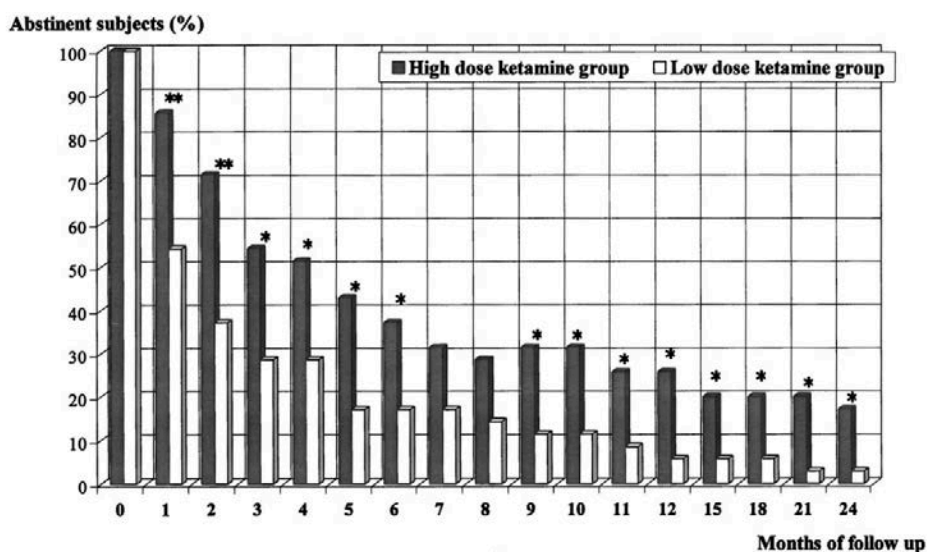


Fig. 1. Rate of abstinence: relapse free proportion. * $p < .05$; ** $p < .01$.

Figure 16 : Taux d'abstinence en fonction du temps (Krupitsky E, 2002)

Craving (envie d'héroïne/appétence) : les deux doses de kétamine en TPK ont réduit considérablement le besoin d'héroïne. Cet effet sur le craving dans le groupe à haute dose de kétamine était significativement plus élevé que dans le groupe à faible dose immédiatement après la TPK, ainsi que 1 et 3 mois après la TPK.

Anxiété : Le suivi a révélé que les deux groupes ont démontré une considérable réduction de l'anxiété, mesurée par la échelle d'anxiété de Spielberger.

MMPI (Multiphasique du Minnesota Personality Inventory) : Par rapport aux valeurs initiales, le groupe traité par kétamine à dose psychédélique a entraîné une diminution des scores pour le MMPI comprenant : dépression, hystérie, paranoïa, schizophrénie.

Comprendre le sens et le but de sa propre vie : La séance de TPK a provoqué une augmentation significative des indices de mesure de la compréhension des buts de la vie, de la réalisation de soi et la capacité de se gérer.

Spiritualité : Les changements sur l'échelle de la spiritualité (SCS) ont montré une augmentation similaire du développement spirituel après la TPK dans les deux groupes.

Effets secondaires et complications : Il n'y a pas eu de complications, comme des psychoses ou des flashbacks, après la TPK. Aucun des sujets participant à l'étude n'a développé une dépendance à la kétamine. Le seul effet secondaire noté chez tous les sujets était une augmentation aiguë de la pression artérielle, notamment la pression artérielle diastolique, de 20-30% au cours de la session.

3.3.5.3.1.3 *Discussion*

Le taux d'abstinence dans le groupe à dose élevée était significativement supérieur à celui du groupe à faible dose, tandis que le taux correspondant de rechute était plus faible. Presque 50% des patients dans le groupe à dose élevée et 70% des sujets dans le groupe à faible dose rechute dans les 3 premiers mois après la TPK. Ainsi, des séances répétées menées dans les premiers mois après la TPK peuvent fournir un taux d'abstinence plus élevé. Les deux groupes ont montré un effet positif sur l'anxiété, la dépression, l'humeur et l'activité dans la vie quotidienne. Tous ces effets pourraient favoriser l'abstinence car la dépression et l'anxiété peuvent provoquer une rechute de l'héroïne chez les héroïnomanes.

3.3.5.3.2 La TPK et le sevrage alcoolique (Krupitsky, 1997)

En utilisant la même méthode décrite sur l'étude du sevrage à l'héroïne, Krupitsky fit aussi des études sur le sevrage à l'alcool avec la TPK. Dans cette étude, 111 patients alcooliques ont été traités par la TPK. La psychothérapie se déroule sur 3 mois, en 3 étapes, avec la prise de kétamine à la deuxième étape. Le groupe témoin est composé de 100 hommes alcooliques. Ces patients ont subi la même cure de 3 mois, mais n'ont reçu que les méthodes standards de traitements conventionnels, c'est à dire sans prise de psychédélique. Pour déterminer l'efficacité du traitement, l'équipe du docteur Krupitsky a recueilli des informations de suivi de tous les patients, un an après leur sortie. Selon les données, l'abstinence de plus d'un an a été observé chez 73 des 111 personnes (65,8%) qui avaient subi la TPK. 30 personnes (27,0%) avaient rechuté. Ils n'ont pas pu obtenir les données de huit patients (7,2%). Dans le groupe témoin de 100 patients, seulement 24 patients (24%) sont restés sobres pendant plus d'1 an. Ainsi, les données de l'étude ont montré que la

thérapie psychédélique assistée par kétamine augmente l'efficacité du traitement de l'alcoolisme.

NB : L'alcool perturbe entre autres les récepteurs au glutamate. Ces actions expliqueraient les phénomènes de toxicité additive et de tolérance croisée. L'alcool entraînerait le développement d'une hypersensibilité des récepteurs au glutamate, d'où un état hyperexcitable lors des sevrages (centres-pharmacodépendance, 2014). La kétamine au point de vue pharmacologique pourrait diminuer cette hypersensibilité.

3.3.5.3.3 L'intérêt de plusieurs séances de TPK ?

Après avoir démontré en 2002 qu'une séance de psychothérapie assistée sous kétamine était significativement plus efficace qu'une séance sous placebo actif, Krupitsky a réalisé en 2007 l'étude qui suit.

Cette étude compare l'efficacité d'une seule TPK contre plusieurs séances répétées de TPK chez les patients dépendant à l'héroïne. 59 patients héroïnomanes ont reçu une première psychothérapie assistée par kétamine, puis ils ont été répartis en deux groupes aléatoirement. Les participants du premier groupe ont reçu deux séances supplémentaires de TPK, à un mois d'intervalle. Les participants du deuxième groupe ont reçu deux séances de psychothérapie sans kétamine, à un mois d'intervalle. Au bout d'un an de suivi, l'analyse a montré un taux significativement plus élevé d'abstinence dans le groupe TPK multiples. 13 sujets sur 26 (50%) dans le groupe TPK multiples sont restés abstinentes, comparé aux sujets 6 sur 27 (22,2%) dans le groupe à TPK unique ($p < 0,05$). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes en ce qui concerne la dépression, l'anxiété, et leur compréhension du sens de leur vie. Il a été conclu que 3 séances de psychothérapie assistée par kétamine sont plus efficaces qu'une seule session pour le traitement de la dépendance à l'héroïne (Krupitsky EM, 2007).

3.3.5.4 Et maintenant ?

Pour confirmer les études du psychiatre russe Krupitsky, le psychiatre américain Kolp a publié une étude confirmant le potentiel de la kétamine dans l'addiction. Il a aussi ouvert un centre médical en Floride où l'on peut suivre ce programme de psychothérapie par kétamine sur une semaine, avec un suivi pendant 2 ans. (Kolp, 2014)

Jusqu'à présent les études de TPK se sont concentrées sur le sevrage à alcool et à l'héroïne. Il est clair que l'expérience transpersonnelle provoquée par la kétamine est favorable pour une vie loin de toute addiction. Ces résultats devraient pouvoir être étendus aux autres addictions. Ainsi la TPK pourrait être efficace pour le sevrage à d'autres

dépresseurs du système nerveux central comme les benzodiazépines ou autres somnifères. Le psychiatre Krupitsky a aussi obtenu des résultats avec des dépendances à l'éphédrine (qui est un stimulant du SNC) (Krupitsky, 1997). Ces données ont permis au psychiatre Kolp d'ouvrir son centre à d'autres toxicomanies : caféine, nicotine, cocaïne, amphétamines, etc... (Kolp, 2005). Des études arriveront dans les années à venir sur la dépendance au tabac et à la cocaïne.

De plus, les expériences de mort-renaissance provoquées par la kétamine pourraient être proposées au même titre que le LSD ou la psilocybine comme traitement de l'anxiété des personnes en fin de vie, souffrant de maladies incurables (Kolp K. , 2007).

Enfin, l'association de la kétamine avec le 2-CB (proche de la mescaline et non amphétaminique), permettrait une meilleure mémorisation de l'expérience sous kétamine ainsi qu'un meilleur ancrage corporel. Tout cela ouvre des voies prometteuses pour les recherches futures.

3.4 MDMA (en aparté)

Comme je l'ai annoncé au début de la thèse, je ne développerai pas ce sujet car la MDMA se situe à mi-chemin entre un psychédélique et une amphétamine. Mais voici succinctement quelques applications possibles.

La MDMA a des propriétés entactogène, ce qui signifie qu'elle « facilite le contact ». C'est la molécule qui a la plus forte capacité entactogène. Elle augmente aussi, de façon drastique le rapport amour/peur : la peur des autres diminue fortement, et la capacité à s'aimer soi-même ainsi que les autres se décuple. Elle peut être utile en thérapie de couple, ainsi qu'en thérapie familiale ; dans un contexte où l'autre a besoin de comprendre ce que chacun ressent. De plus la MDMA renforce le lien avec le psychothérapeute. Le sentiment d'amour que l'on ressent tend à outrepasser le soi, et la peur diminue. La connexion avec psychothérapeute se consolide (George R. Greer, 1998).

Le syndrome de stress post-traumatique est difficile à traiter. La MDMA a une indication dans les syndromes de stress post-traumatique. La psychothérapie assistée par MDMA donne de bons résultats pour diminuer ces symptômes et aussi pour prévenir des dépressions que ce syndrome peut engendrer. Il y a plusieurs études récentes contre placebo qui ont été effectuées (Mithoefer, 2011) (White, 2014).

3.5 Pour conclure

Enfin, pour conclure voici le résumé des indications thérapeutiques des différents psychédéliques dans ce travail.

Tableau 2 : Récapitulatif des indications thérapeutiques. (*) Indication à confirmer (Chambon, 2009)

Pathologies	Substances psychédéliques utiles
Dépression	MDMA Kétamine LSD(*)
Alcoolisme	Kétamine LSD
Tabagisme	Psilocybine
Toxicomanies (héroïne, cocaïne, amphétamines)	Ayahuasca LSD Kétamine
Syndrome de stress posttraumatique (PTSD)	MDMA
Trouble obsessionnel compulsif (TOC)	Psilocybine LSD(*) MDMA(*)
Douleurs chez les patients cancéreux Algies neurovasculaires de la face Autres...	Kétamine MDMA Psilocybine LSD
Maladie grave en phase terminale (avec anxiété et dépression)	Kétamine(*) LSD Psilocybine MDMA
Phobie simple	MDMA(*)
Phobie sociale	MDMA(*)
Problème de couple (conjugopathie)	MDMA

CHAPITRE IV

Discussion autour des psychédéliques

4 Discussion autour des psychédéliques

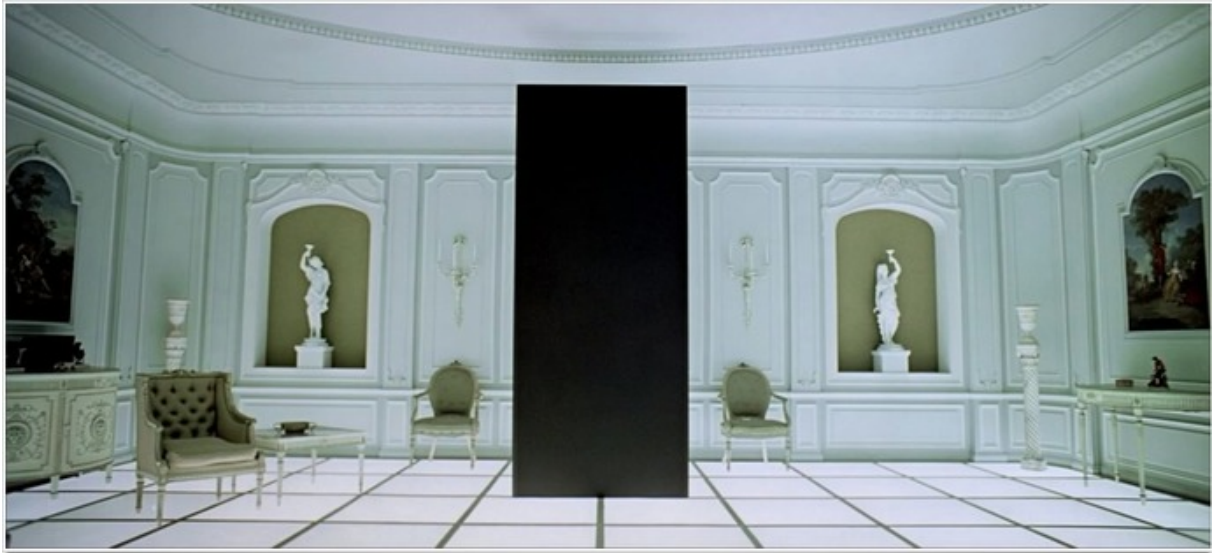


Figure 17 : 2001 l'odyssée de l'espace de Stanley Kubrick, film de référence dans la culture psychédélique. Ici le monolithe symbole "du savoir".

"Les hallucinogènes ne nous conduisent pas hors de nous-mêmes, dans un état mental déséquilibré, comme nous en menacent nos médecins et politiciens, mais plus profondément à l'intérieur de nous-mêmes et de nos ressources"

Heaven et Charing 2006

(Chambon, 2009)

4.1 Psychédéliques et religion

Les religions ancestrales étaient basées sur le caractère sacré et le culte de la nature. Elles avaient une relation particulière avec le divin et les esprits de la nature. Elles étaient donc en totale adéquation avec les plantes psychédéliques. Les religions monothéistes, qui arrivèrent beaucoup plus tardivement, prirent forme dans les déserts arides où la végétation était très limitée. Ce qui expliqua leur désintérêt pour la nature. Les religieux coupèrent tout lien entre nature et spiritualité. Les plantes psychédéliques n'étaient plus les plantes des dieux mais étaient devenues des plantes démoniaques, des plantes du

diable. Ce qui amena, au Moyen Âge, cette méfiance vis-à-vis des sorcières, qui étaient pourtant des femmes sachant manier ces plantes.

Dans l'Ancien Testament, on limita l'usage des substances psychoactives à l'alcool. Toutes les autres plantes psychotropes, même celles douées de propriétés thérapeutiques, furent assimilées aux substances démoniaques, et toutes les personnes en faisant usage étaient désignées comme des sorciers méritant l'exclusion de la société, et même parfois, la mort.

L'Église voulait garder le monopole sur le lien entre l'individu et le divin. Les psychédéliques étaient alors des concurrents redoutables. Car le fidèle avait besoin du prêtre pour entrer en communion avec Dieu. Mais avec les plantes psychédéliques, l'individu pouvait arriver à une sorte de connexion lui seul avec Dieu. Ce qui n'était pas acceptable pour l'Église, réduisant ainsi sa toute puissance d'antan. Les religions monothéistes sont basées sur l'obéissance du fidèle à un livre. La foi remplace la transe. Et seul l'Homme d'Église a le droit de consommer le vin. Ainsi, l'Église rend-elle le fidèle dépendant d'elle pour accéder au divin. En tant que grande puissance, elle éradiqua ses concurrents.

4.2 Industrie pharmaceutique, lobbys, et psychédéliques

Comment expliquer, que les psychédéliques soient considérés par le gouvernement comme des drogues, comme des substances dangereuses, inutiles, alors que les psychédéliques possèdent des propriétés thérapeutiques ainsi que des effets totalement opposés aux drogues ? Pourquoi une telle désinformation ?

Un traitement par psychédélique nécessiterait une, voire quelques séances. À la différence des antidépresseurs ou des autres psychotropes délivrés en pharmacie, le traitement est souvent au long cours. Les laboratoires pharmaceutiques n'y verraient donc que peu d'intérêt. En revanche, cela serait intéressant pour la sécurité sociale.

Nous n'allons pas rentrer dans les détails des rouages industrialo-politico-économiques, mais citons tout de même un exemple : le psychédélique l'ibogaïne qui a les mêmes indications thérapeutiques que les molécules que nous avons vu précédemment concernant la toxicomanie. Il y a eu des travaux très prometteurs avec l'ibogaïne concernant la dépendance. Mais la FDA bloqua les recherches car elle demandait 20 millions de dollars pour continuer les recherches, et aucune entité, ni même gouvernementale ne finança le projet.

Le chercheur scientifique Lotsof qui avait découvert l'intérêt de l'ibogaïne dans le sevrage à l'héroïne, s'est battu pour convaincre les industriels pharmaceutiques de l'urgence absolue de remplacer le Subutex® et ses dérivés rentables) par l'ibogaïne (peu rentable) pour la prise en charge de ces toxicomanes. Il fit face à un refus en bloc. Il déclara publiquement que "ces gens" n'avaient guère d'intérêt pour la santé des patients, et qu'ils pensaient principalement au profit maximum pour les actionnaires. Le problème avec l'ibogaïne est que l'utilisation de cette molécule d'origine naturelle était déjà brevetée et qu'elle allait bientôt tomber dans le domaine public. Du coup il n'y avait aucun intérêt financier pour les laboratoires (Lotsof, 1995). On en vient à se demander si il ne faudrait pas créer des laboratoires pharmaceutiques d'État ? Ceux ci produiraient des molécules avec un fort intérêt thérapeutique mais avec un faible intérêt économique. C'est le cas en France avec la fabrication et la commercialisation de la méthadone en sirop dans le traitement de la dépendance aux opiacés par l'AP HP (Assistance Publique Hôpitaux de Paris).

Citons l'écrivain et philosophe américain Terence McKenna qui dit en 2006 : *"Depuis la seconde guerre mondiale, l'industrie pharmaceutique a su tirer profit du mal être spirituel des occidentaux déboussolés par une perte du sens du sacré qui rend la vie quotidienne banale et sans saveur. Elle tire des profits absolument gigantesques de la vente de médicaments psychotropes qui calment les gens angoissés ou stressés, en anesthésiant leurs sens intérieurs et en les privant ainsi de toute possibilité de contact avec d'autres mondes que la réalité ordinaire... Pour défendre leurs intérêts, les lobbys pharmaceutiques ont tout fait pour faire interdire les substances psychédéliques qui auraient pu diminuer leurs ventes. Du coup, la seule alternative qui existe aux médicaments chimiques, ce sont les drogues illégales. Et ceux qui les vendent ont ceci de commun avec les multinationales de la chimie que seul le profit compte."*

4.3 Qu'en est-il de la législation ?

Revenons en 1960 aux États-Unis, un certain Timothy Leary proposa l'usage de masse de LSD à toutes les catégories de population. Son attitude, trop radicale et sûrement trop idéaliste conduisit l'état américain à une répression sans pitié et à la "War on Drugs" (la guerre aux drogues). La crainte de cette nouvelle société proposée, de cette nouvelle façon de penser, conduisit le gouvernement républicain à l'interdiction absolue du LSD. Et les médias, organes de propagande du pouvoir dominant, ont joué un rôle dans la diabolisation des psychédéliques, sans effectuer un travail journalistique approfondi et neutre. Il faut savoir qu'à cette époque, si il y avait le moindre accident avec un psychédélique, l'événement pouvait occuper l'espace médiatique pendant des mois, ce qui provoquait une distorsion de la réalité dans l'esprit des gens. Cette image négative rentrait dans

l'inconscient du public et favorisait le risque de bad trips pour les consommateurs qui se prêtaient à l'expérience. Car comme nous l'avons vu, une personne sous psychédélique est plus « suggestible », et avec la mauvaise image décrite par les médias, les personnes avaient plus de risques de faire une réaction négative. Le nombre de bad trips augmenta pendant la période anti-LSD à la fin des années 60, et diminua dans les années 70 après cette forte couverture médiatique.

Il est dans l'intérêt de tous d'instaurer une discussion collective sur l'intérêt thérapeutique que nous pouvons obtenir de l'utilisation des psychédéliques. Les sociétés primitives l'ont fait bien avant nous. Il se pose alors deux questions : la possibilité donnée aux professionnels de santé de prendre en charge des patients avec des psychédéliques dans des indications précises, et la possibilité pour toute personne d'explorer sa conscience à l'aide de psychédéliques avec ou sans suivi médical.

La prohibition totale des psychédéliques à la fin des années 1960 aux États-Unis posa un certain nombre de problèmes. La FDA interdit le LSD dans la précipitation et sous la contrainte du pouvoir conservateur, associé à la mouvance hippie et des groupuscules anti société de consommation et anti société va-t-en guerre. Nous étions en pleine guerre du Vietnam. La loi allait à contre-sens des recherches scientifiques, de plus, elle était amorphe car elle n'interdisait pas les drogues les plus mortelles que sont l'alcool et le tabac. Pire encore, cela produisit un effet contraire à celui recherché : il y eut une apparition régulière de nouveaux psychédéliques sur le marché, vendus désormais en toute légalité sur internet. En effet, il est très facile pour des laboratoires clandestins de modifier légèrement une molécule (en ajoutant par exemple un simple groupement) et de la vendre ainsi transformée, échappant à toute réglementation. Avec en plus un risque de toxicité non évalué et des conséquences dangereuses. Le problème est que nous ne disposons pas de recul et d'études nécessaires pour déterminer leur éventuelle toxicité, à la différence des psychédéliques "classiques" que nous connaissons depuis très longtemps. De plus nous le savons bien, il y a automatiquement un marché parallèle illégal, qui se crée et qui enrichit la mafia au détriment de l'État, même si cela est moins le cas avec les psychédéliques qu'avec les drogues.

Un autre point pour démontrer l'absurdité de la législation américaine : il y a un classement allant de I à V, en fonction de l'abus, de la dépendance et de la dangerosité du produit : pour les médicaments, les substances, et certains produits chimiques. La catégorie I ou *schedule I* est la plus dangereuse. Elles correspondent aux substances sans utilité médicale, aux substances les plus dangereuses de tout le classement, et ayant une dépendance psychologique ou physique potentiellement grave. On y trouve l'héroïne, et

contre toute attente le LSD et le peyotl. Alors que la cocaïne et la dangereuse méthamphétamine ne font partie que de la catégorie II.

De la même manière l'alcool et les cigarettes contiennent des substances dangereuses source de dépendance et sans utilité médicale. Elles devraient donc être placées dans une de ces catégories et ce n'est pas le cas. Mais cette interdiction serait impossible, car elle provoquerait un énorme marché noir. C'était le cas pendant la période de la prohibition où l'alcool fut interdit aux États-Unis. Pour continuer dans les incohérences, le peyotl qui est classé dans la catégorie I aux États-Unis, reste autorisé dans les églises américaines NAC pour ses propriétés anti-addictives dans les problèmes d'alcoolisme. De même en France où la DGLDT (délégation générale à la lutte contre la drogue et la toxicomanie) a subventionné à hauteur de 230 000 € le centre Takiwasi alors qu'en 1999 la brigade des stupéfiants a saisi de l'Ayahuasca dans l'église Santo Daime en France.

La classification française est tout aussi absurde que la classification américaine. Les psychédéliques sont classés dans les stupéfiants. Le terme stupéfiant signifie « substances qui stupéfient » cela correspond à la désignation des opiacés car ils sédatent la douleur et obscurcissent la conscience, avec les psychédéliques c'est l'inverse : ils ouvrent la conscience. Ce terme est donc faux. Et si on tient compte de la loi, ces substances sont dangereuses, n'ont aucun intérêt et donnent le statut de délinquants si vous en consommez.

4.4 Spiritualité et équilibre de vie

On ne trouve pas le bonheur en le cherchant à l'extérieur de soi : en devenant riche, en ayant du pouvoir ou de la renommée. Mais par une quête d'enrichissement intérieur comme par exemple avec la spiritualité. Il en découle, que les psychédéliques, parmi d'autres méthodes, en sont l'une des voies. Il est vrai qu'il existe d'autres moyens pour accéder à la spiritualité : comme la méditation, la philosophie, le yoga, etc... Mais les psychédéliques permettraient d'y arriver plus facilement et plus rapidement. Tout le monde n'a pas la patience, ni le temps, ni la qualité pour devenir bonze (moine bouddhiste). Dans les sociétés traditionnelles, la guérison physique, la psychologie, et la réalisation spirituelle sont indissociables. Notre société occidentale a séparé ces trois catégories et a créé des métiers spécialisés pour chacune d'entre elles. Grâce aux psychédéliques nous redécouvrons combien il est essentiel que ces trois catégories forment un tout pour que l'individu soit en bonne santé. L'expérience spirituelle provoquée par les psychédéliques change totalement notre vision de la vie, ainsi que notre rapport à la mort. Dans les services de soins palliatifs, où il y a un grand nombre de personnes qui redoutent tant la mort, cela

pourrait être considéré comme une faute éthique que de les priver de cette opportunité de transformation spirituelle au seuil de leur mort.

De nombreux psychiatres reçoivent des patients très bien intégrés socialement mais qui subissent à l'aube de leur quarantaine, de leur cinquantaine voire plus tard une crise que l'on pourrait appeler la "dépression existentielle". Ces personnes qui, sur le papier, ont tout pour être heureux, mais à qui il manque l'essentiel, à qui il manque une réponse aux questions "qui suis-je?", "quel est le sens de ma vie", "quel est mon but sur cette terre ?" Une dose unique de psychédélique, suivi par un psychiatre par exemple, pourrait leur donner une réponse étonnante, marquante, inspirante, leur donner un nouveau départ, un nouveau chemin et un nouveau sens à la vie.

4.5 Liberté individuelle ?

Nous vivons dans une société où tout a été mélangé, confondant drogues et médicaments prometteurs, faisant de la désinformation auprès du grand public, des jeunes et même des professionnels de santé. Le problème est que tout est cadenassé, il est très difficile de proposer un débat ou une discussion ouverte et honnête sur leurs usages et leurs intérêts. Effectuer des recherches scientifiques sur les psychédéliques est de l'ordre de l'impossible en France. Et l'exploration personnelle des psychédéliques ne peut être encadrée médicalement, la personne risque de tomber sous la loi et de compromettre sa vie future. Mais non pas à cause des effets des psychédéliques, mais simplement par notre société occidentale qui condamne un choix spirituel personnel ou une pratique religieuse. Nous tombons dans les atteintes à la liberté individuelle.

Arrive la question de la pénalisation. En France, le 31 décembre 1970 la loi pénalisa l'usage de ces substances. Ce qui signifie que tout usage de produits illicites est un délit, en d'autres termes, on condamne toutes les personnes qui en consomment, même dans un cadre privé, et même s'ils ne portent pas atteinte à autrui. Cela est bel et bien une atteinte à la liberté individuelle, l'atteinte la plus élémentaire de la condition humaine, celle de disposer comme on l'entend et le conçoit de son corps et de son esprit (Hautefeuille, 2002).

Discutons un instant de la consommation des psychotropes dans les milieux festifs, et essayons d'en comprendre le sens. Depuis les sociétés ancestrales, les Hommes ont toujours cherché à effectuer des rites de passage qui correspondent à une déconstruction de la personnalité présente, puis d'une reconstruction de la personnalité à un nouveau niveau, de l'enfance à l'âge adulte, de l'adulte à une personne mariée, etc... Tout humain en a besoin pour sa construction psychologique et son évolution dans la vie. Mais cela n'existe

plus dans nos sociétés occidentales. On peut en faire l'analogie avec les phénomènes de rave party, la jeunesse est en train de recréer des rites de passage tribaux, mais en toute illégalité, et sans la connaissance d'usage sécurisé et l'expérience des tribus ancestrales. C'est un besoin d'explorer les multiples dimensions de sa conscience. La loi actuelle bloque notre conscience dans une voie purement matérialiste (Heaven, 2006).

4.6 Les psychédéliques et les professionnels de santé

De nombreux professionnels de santé, des pharmaciens, des médecins, des psychiatres ont une méconnaissance quasi totale sur le sujet. Bon nombre d'entre eux qui rencontrent un consommateur de psychédéliques, pensent immédiatement que cette personne a des penchants de toxicomanie, et que cette personne cherche à fuir le réel, pour accéder à un paradis artificiel, pour cacher une souffrance psychologique, et pour fuir la réalité. Or comme nous l'avons vu c'est absolument l'inverse. Le problème semble venir du fait que les formations des professionnels de santé des médecins jusqu'aux pharmaciens, ne disposent pas de la moindre heure de cours pour expliquer un tant soit peu ces substances. Nous sommes bien loin de l'esprit critique et d'analyse dont devrait faire preuve tout professionnel de santé et autres scientifiques. Le problème est d'autant plus important pour les psychiatres dont le rôle est, entre autres, la prise en charge de patients consommant des psychotropes. Par leur éventuel manque de connaissances sur le sujet, ils distingueront mal l'utilisateur de psychédéliques, du consommateur de drogues.

Bon nombre de professionnels de santé ont de faibles connaissances sur les psychédéliques. Le problème avec cette méconnaissance, est que la prise en charge des patients n'est pas adaptée. Pourquoi la plupart des professionnels de santé ont une image si négative vis-à-vis des psychédéliques ? D'où vient ce conditionnement ? De leur éducation familiale ? De leurs cours à la faculté ? Des médias ? Du cinéma ? Des informations officielles de santé publique ? N'est-ce pas dommage que la formation des professionnels de santé qui nous soignent soit ainsi limitée à une information issue des enseignements académiques qui ne tiennent pas compte des autres systèmes thérapeutiques.

Il en est de même pour les médecines complémentaires qui souffrent d'un manque de reconnaissance et d'enseignement dans les facultés : phytothérapie, aromathérapie, techniques manuelles, médecine chinoise traditionnelle.. Pourtant elles sont réclamées par le public et devraient être intégrées dans les protocoles de soins, apportant des aspects préventifs et curatifs complémentaires à la médecine occidentale.

Les livres pédagogiques et autres fiches pratiques destinées aux professionnels de santé, qui ont pour but de leur dire quelle conduite adopter face aux « consommateurs de stupéfiants » continuent à présenter les psychédéliques sans ne jamais parler de leurs potentiels thérapeutiques, ni de la moindre étude sur le sujet. Ces documents officiels présentent un grand nombre d'erreurs.

4.7 Que faudrait il faire ?

Il faut savoir que la législation française est l'une des plus répressive au monde en matière de psychédéliques. La mortalité liée à la consommation de stupéfiants (drogues et hallucinogènes) est de plus de 100 fois inférieure à la mortalité liée à la consommation d'alcool et de tabac. La pénalisation des usagers récréatifs pose de nombreux problèmes. Elle ne diminue pas la consommation et il se crée un trafic illicite, avec des substances plus ou moins bien synthétisées, plus ou moins frelatées et pour le coup plus ou moins dangereuses. Du coup il n'y a aucune réflexion sur le besoin de mettre en place des dispositifs sanitaires de réduction des risques sur les lieux de consommation. Car d'après la loi il doit n'y avoir aucun consommateur. On fait semblant de ne rien voir. La politique d'information et des pratiques de bon usage est quasi inexistante. Il nous faut une politique de réduction des risques et plus d'information. La seule politique de prohibition ne règle pas les problèmes de fond et encore moins les intérêts de santé publique.

On pourrait même dire que ce sont les réactions sociales et juridiques qui rendent les psychédéliques dangereux. En fait, les psychédéliques ne sont pas illégaux car ils sont dangereux, mais ils sont dangereux car ils sont illégaux. Cette interdiction qui en fin de compte n'empêche pas l'usage illégal, provoque tout simplement une augmentation des risques et interdit toute recherche scientifique. Elle prive la médecine d'un nouvel outil thérapeutique et développe un réseau mafieux produisant des substances plus ou moins bien synthétisées à des prix exorbitants. Ainsi, tout médicament que l'on prohiberait de la sorte deviendrait lui aussi dangereux dans de telles conditions.

Il serait donc intéressant d'arrêter cette politique de répression faisant passer les consommateurs pour des criminels, ce qui, nous l'avons montré dans ce travail est faux pour les psychédéliques. Cela reviendrait donc à autoriser et légaliser les usages thérapeutiques, ainsi que l'usage spirituel dans un cadre spécialisé. Il faudrait aussi dépénaliser (pour diminuer le marché noir) l'usage récréatif tout en menant des actions préventives, d'éducation et de prise en charge d'urgence pour les consommateurs "hors cadre" inévitables. L'idéal serait même une production dans des laboratoires d'État de produits

réglementés pour lutter contre la production de produits frelatés. Actuellement l'usager n'est jamais au courant de la composition ni du dosage de son produit.

Le but principal est que la rencontre entre le consommateur et les psychédéliques devienne une expérience mystique et spirituelle, rendant justice aux potentiels exceptionnels des psychédéliques. Il faut tendre vers une politique de minimisation des risques et de maximisation des bénéfices.

4.8 Demain, la fin de l'interdiction des psychédéliques ?

Si on part du principe assez utopiste que le pouvoir politique prenait en compte les recherches et résultats, que faudrait-il faire dans un premier temps ? L'utilisation première serait limitée au milieu hospitalier, et indiquée pour les troubles psychologiques résistants aux autres traitements, ainsi que le sevrage des diverses toxicomanies, qui pour l'instant reste une catastrophe en terme de santé public. Dans un second temps, la confirmation des résultats positifs à plus grande échelle créerait une attitude de confiance envers cette nouvelle classe thérapeutique. Il faudrait ensuite former des médecins experts en psychédéliques, en créant des programmes de formation de psychothérapie assistée par psychédéliques. L'association MAPS a déjà commencé aux États-Unis, ainsi que l'hôpital Bellevue à New York.

Enfin, nous serions en droit de nous demander ce qu'il adviendrait de l'utilisation des psychédéliques pour les personnes en bonne santé mais désirant réaliser leur introspection personnelle et s'épanouir spirituellement. Il pourrait alors y avoir comme aux États-Unis ou en Amérique du Sud des centres reconnus d'utilité publique comme les églises UDV (Ayahuasca), les églises NAC (peyotl), etc... Il pourrait aussi se créer des centres d'étude des états de conscience modifiée, qui apporterait des réponses et ferait évoluer la science au niveau psychiatrique, psychologique, psychanalytique, philosophique et neurobiologique.

Bien entendu une utilisation hors de ces cadres ou hors du cadre médical serait prohibée. Une utilisation sans accompagnateur irait dans le sens inverse de tout ce que nous avons vu jusqu'à présent. Il faut être très ferme sur ce point. L'individu doit être en accord total avec le fait d'être surveillé et suivi pendant le voyage psychédélique.

Plus que jamais la science doit continuer ses recherches pour convaincre de l'intérêt thérapeutique des psychédéliques, elle doit continuer à découvrir de nouvelles substances, elle doit continuer l'exploration du cerveau, comprendre les mécanismes des maladies mentales, la science doit chercher à faire l'introspection, à corriger, ou à orienter l'esprit de l'homme. Pour cela la question des psychédéliques n'a pas fini son chemin.

5 Acronymes :

2-CB : 4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine
5HT : sérotonine
ATP5D : ATP synthase sous-unité delta
BDNF : facteur neurotrophique issu du cerveau
CI-400 : N-éthyl-1-phényl-cyclohexamine
DOB : 2,5-diméthoxy-4-bromoamphétamine
DPT : dipropyltryptamine
DMT : diméthyltryptamine
DRD2 : dopamine receptor D2
FDA : Food and Drug Administration
GABRB1 : Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-1
HDR : Hamilton Depression Rating
IM : intra-musculaire
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IRNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV : intra-veineuse
Krox20 : facteur de transcription
LSD : diéthylamide de l'acide lysergique
MAO-B : monoamino oxydase B
MDA : 3,4-méthylènedioxyamphétamine
MDMA : 3,4-méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine
MMPI : Multiphasique du Minnesota Personality Inventory
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
NDUFA1 : gène codant une composante essentielle du complexe I de la chaîne respiratoire
NPY : neuropeptide Y
NR2A : sous unité du récepteurs NMDA
PAP : psychothérapie assistée par psychédélique
PCP : phéncyclidine, N-(1-phényl-cyclohexyl)-pipéridine
SERT : transporteur de la sérotonine
SNC : système nerveux central
STP ou DOM : 2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine
TPK : la Thérapie Psychédélique par Kétamine
UDV : Église União do Vegetal
VMAT2 : Transporteur vésiculaire des monoamines 2

6 Légende :

Figures :

Figure 1 : Peinture d'une cérémonie de chamans Huichol qui utilisent le Peyotl (Richard Evans Schultes, 2000)	6
Figure 2 : Sculpture Maya représentant l'usage des champignons psychédéliques (Richard Evans Schultes, 2000).	6
Figure 3 : Codex Magliabechiano, reproduction en photochromographie datant de 1904 (Weniger, 2009).	6
Figure 4 : Cartographie des psychédéliques dans le monde (Richard Evans Schultes, 2000).	20
Figure 5 : Breuvage de l'Ayahuasca	45
Figure 6 : Peinture d'un homme souffrant d'ergotisme, Grünewald vers 1514	60
Figure 7 : Flacon de Delysid produit par Sandoz	62
Figure 8 : Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD, LSD-25)	63
Figure 9 : Pourcentage de patients alcooliques essentiellement réhabilités après le traitement au LSD (Kurland, 1971)	70
Figure 10 : Pourcentage de patients abstinents à 3, 6, 9 et 12 mois de suivi (Savage, 1973)	72
Figure 11 : Analyse des scores d'antalgie (tableau A et 1 B) (Eric Kast, 1964)	74
Figure 12 : Diagramme montrant que le LSD est efficace mais il prend plus de temps à agir. (Eric Kast, 1964)	75
Figure 13 : Flacon de kétamine	81
Figure 14 : circuit du glutamate (Mion, 2012)	85
Figure 15 : le récepteur NMDA et leurs sites de fixations (Mion, 2012)	86
Figure 16 : Relation entre les différents récepteurs du glutamate, les récepteurs μ et la plasticité synaptique (Mion, 2012)	88
Figure 17 : Taux d'abstinence en fonction du temps (Krupitsky E, 2002)	96
Figure 18 : Le monolithe symbole "du savoir" dans 2001 l'odyssée de l'espace.	102

Tableau :

Tableau 1 : comparatif Drogues et psychédéliques (Chambon, 2009).	25
Tableau 2 : Récapitulatif des indications thérapeutiques.	100

7 Bibliographie

Abramson Ha, E. L. (1954, 12 10). Lysergic acid diethylamide (LSD 25). II. Psychobiological effects on the Siamese fighting fish. . *Science* , 120(3128), pp. 990-1.

Arvanov VL, W. R. (1998, 03). M100907, a selective 5-HT_{2A} receptor antagonist and a potential antipsychotic drug, facilitates N-methyl-D-aspartate-receptor mediated neurotransmission in the rat medial prefrontal cortical neurons in vitro. *Neuropsychopharmacology* , pp. 18(3):197-209.

Baggott, J. C. (2011). Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use : A web-based questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence* , pp. 61-67.

Barker SA, M. E. (2012, 07-08). A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Test Anal.* , pp. 4(7-8):617-35.

Bernardi, A. (Réalisateur). (2003). *L'ayahuasca, le serpent et moi* [Film]. France: Artline Films.

Berman RM, C. A. (2000, 02 15). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* , pp. 47(4):351-4.

Bliss, M. (2001, 03). Datura Plant Poisoning. *Clinical Toxicology review* , 23, n6.

Bois-Mariage, F. (2002). Ayahuasca : une synthèse interdisciplinaire. *Psychotropes* , Vol 8 n1, pp. 79-113.

Bonson KR, B. J. (1996, 06). Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology* , pp. 14(6):425-36.

Bourgey Anne, C. C. (2005). *Drogues & Voyages*. Georg.

Brennan. (1998, 11). AMPA/Kainate receptor antagonists as novel analgesic agents. . *Anesthesiology* , pp. 89(5):1049-51.

Briggs, R. K. (2008). *Drugs in pregnancy and lactation*. Lippincott Williams & Wilkins.

Buckholtz NS, Z. D. (1990, 04). Lysergic acid diethylamide (LSD) administration selectively downregulates serotonin₂ receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology* , pp. 3(2):137-48.

Bunzow JR, S. M. (2001, 12). Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol.* , pp. 60(6):1181-8.

Busch Ak, J. W. (1950, 08). L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy; preliminary report of a new drug. *Dis Nerv Syst.* , 11(8), pp. 241-3.

Caddy, G. G. (2014, 04). Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Ther Adv Psychopharmacol.* , pp. 4(2): 75–99.

Callaway JC, G. C. (1998, 10). Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors : a potential combination for severe adverse interactions. *J Psychoactive Drugs.* , pp. 30(4):367-9.

Callaway, A. M. (1994, 11). Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca. *Psychopharmacology (Berl)* , pp. 116(3):385-7.

Callaway, D. M. (1999). Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology* , 65, pp. 243–256.

Callaway, J. (1996, 07). *A Report From the International Conference of Hoasca Studies*. Récupéré sur MAPS: <http://www.maps.org/news-letters/v06n3/06336udv.html>

Canal, U. B.-B. (2010, 02). The serotonin 2C receptor potently modulates the head-twitch response in mice induced by a phenethylamine hallucinogen. *Psychopharmacology* , 209, pp. 163-174.

Carson, V. B. (2000). *Mental Health Nursing*. W.B. Saunders.

Carter OL, B. D. (2005, 10 17(10):1497-508). Using psilocybin to investigate the relationship between attention, working memory, and the serotonin 1A and 2A receptors. *J Cogn Neurosci.* .

centres-pharmacodependance. (2014). *Neurobiologie*. Récupéré sur www.centres-pharmacodependance.net <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/orithye/Neurobio/Neurobio.htm>

Chambon. (2009). *La médecine psychédélique*. Les arènes.

Chen L, H. L. (1991, 08). Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a mu opioid. *Neuron* , pp. 7(2):319-26.

clinicaltrial. (s.d.). Récupéré sur Clinicaltrial: <http://clinicaltrial.gov/>

Cozzi, A. G. (2009, 05). Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. *J Neural Transm* , pp. 116:1591-1599.

Cooper. (2000, 10). Can epidural fentanyl induce a selective spinal hyperalgesia ? *Anesthesiology* , pp. 93(4):1153-4.

Eisenach. (2000, 02). Preemptive hyperalgesia, not analgesia ? *Anesthesiology* , pp. 92(2):308-9.

Elliott K, K. B. (1995, 12). N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, mu and kappa opioid tolerance, and perspectives on new analgesic drug development. *Neuropsychopharmacology* , pp. 13(4):347-56.

Emre M, T. M. (2010, 10). Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* , pp. 9(10):969-77.

Eric Kast, V. C. (1964 йил 05-06). Lysergic Acid Diethylamide as an Analgesic Agent. *Anesthesia & Analgesia* , 43, Issue 3 , pp. 285-291.

Danysz W, P. C. (1998, 12). Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors : physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev* , pp. 50(4):597-664.

De La Monte SM, K. J. (2014, 01). Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol* , pp. 127(1):71-90.

Deliganis, P. A. (1991, 06). Differential interactions of dimethyltryptamine (DMT) with 5-HT1A and 5-HT2 receptors. *Volume 41*, pp. 1739–1744.

Denys, A. (2013, 07). Des plantes médicinales au service d'une action thérapeutique dans la prise en charge de l'addiction. *Ethnopharmacologia* , 50, pp. 69-78.

Dickenson. (1995, 08 75(2):193-200). Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*.

- Dingledine R, B. K. (1999, 03). The glutamate receptor receptor ion channels. *Pharmacol Rev.* , pp. 51(1):7-61.
- Dishotsky NI, L. W. (1971). LSD and genetic damage . *Science* , 172 (3982), pp. 431–40.
- Dobkin, C. S. (2005, 06). Ayahuasca in Adolescence: Qualitative Results. *Journal of Psychoactive Drugs* , 37 (2), pp. 135-140.
- Doblin, R. (1999 йил 07). Dr. Oscar Janiger's Pioneering LSD Research: A Forty Year Follow-up. *MAPS* , 9 (1), pp. 7-21.
- Dyck, E. (2006). LSD Treatment for Alcoholism, 1950–1970. *Social History of Medicine* , 19, No. 2 , pp. 313–329.
- Fiorella D, H. S. (1995, 10). The role of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the stimulus effects of hallucinogenic drugs. III: The mechanistic basis for supersensitivity to the LSD stimulus following serotonin depletion. *Psychopharmacology (Berl)* . , pp. 121(3):364-72.
- Fleurentin, J. (2005). *Chamanisme et thérapeutique, mythe ou réalité*. Metz: IEE – SFE.
- Fleurentin, J. (2011). *Des plantes toxiques qui soignent*. Metz: Ouest France.
- Flood P, K. M. (2000, 05). Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. pp. 92(5):1418-25.
- Fontanilla D., J. M. (2009, 02). The Hallucinogen N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Is an Endogenous Sigma-1 Receptor Regulator. *Science* , 323 (5916), pp. 934-937.
- Freedland, R. S. (1998, 08). Behavioral profile of constituents in ayahuasca, an Amazonian psychoactive plant mixture. *Abstract Drug and Alcohol Dependence* , pp. 183–194.
- Frederking. (1953, 09). [The use of narcotics (mescaline and lysergic acid diethylamide) in psychotherapy]. *Psyche (Stuttg)* . , 7(6), pp. 342-64.
- Gao XM, S. K. (2000, 07). Ionotropic glutamate receptors and expression of N-Methyl-D-aspartate receptors subunits in subregions of human hippocampus : effects on schizophrenia. *Am J Psychiatry* , pp. 157(7):1141-9.
- Geographic, Documentaire réalisé par le national géographique. (2009). *Voyage au coeur du LSD* [Film].

George R. Greer, R. T. (1998, 10-12). A Method of Conducting Therapeutic Sessions with MDMA. pp. 30(4):371-9.

Giannini AJ, U. N. (2000, 11). Acute ketamine intoxication treated by haloperidol : a preliminary study. *American Journal of Therapeutics* , pp. 7(6):389-91.

Giove. (2002). *La Liana de los muertos al rescate de la vida-7 anos de experiencia del centro Takiwasi*. Takiwasi-Devida.

Gottrup H, B. F.-N. (2000, 10). Peripheral lidocaine but not ketamine inhibits capsaicine induced hyperalgesia in humans. *Anaesth.* , pp. 85(4):520-8.

Griffiths, W. R. (2008, 07). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of Psychopharmacology* , pp. 1-12.

Grob CS, D. A. (2011 йил 01). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* , pp. 68(1):71-8.

Grob, D. J. (1995, 07). *The Hoasca Project*. Récupéré sur MAPS: <http://www.maps.org/news-letters/v05n4/05404aya.html>

Grof, Z. B. (1993). *The Holotropic Mind: The Three Levels of Human Consciousness and How They Shape Our Lives*. HarperOne.

Guignard B, B. A. (2000, 08). Acute opioid tolerance ; intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* , pp. 93(2):409-17.

Hautefeuille, M. (2002). *Drogues à la carte*. Essais Payot.

Halpern JH, S. R. (2006, 06 27). Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology* , pp. 66(12):1920-2.

Halpern, H. G. (2003, 03). Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years ? *Drug & Alcohol Dependence* , Volume 69, Issue 2, pp. 109–119.

Halpern, H. G. (2003, 03 1). Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? *Drug and alcohol dependence* , 69 (2), pp. 109–119.

Harriet Linton, R. L. (1962). Subjective reactions to Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25). *Archives of General Psychiatry* , 6, pp. 352-368.

Heaven, C. (2006). *Plant Spirit Shamanism: Traditional Techniques for Healing the Soul*. Destiny Books.

Hermle L, G.-M. E. (1998, 07). Blood flow and cerebral laterality in the mescaline model of psychosis. *Pharmacopsychiatry* , 31 suppl 2, pp. 85-91.

Herroeder S, S. M. (2011, 04). Magnesium - essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology* , pp. 114(4):971-93.

history-of-ketamine. (2014). *History of Ketamine* . Récupéré sur <http://ketamine.com/>: <http://ketamine.com/history-of-ketamine/>

Hofmann, A. (1980). *LSD - My Problem Child*. McGraw-Hill.

Hofmann, A. (1997). *LSD, mon enfant terrible*. Éditions du Léopard.

Holland, J. (2001). *Ecstasy : the complete guide*. Heldref.

Huxley, A. (1954). *Les portes de la perception*. 10/18.

Jerome, L. (2008, 01). *D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) : Investigator's Brochure*. Récupéré sur Maps: http://www.maps.org/research/lsd/swisslsd/IB_LSD.pdf

Johnson MW, G.-R. A. (2014, 11). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* , pp. 28(11):983-92.

Johnson, W. R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology* , pp. 603 – 620.

Keiser, V. S. (2009, 11). Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* , pp. 462(7270): 175–181.

Kentros C, H. E. (1998, 06 26). Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science* , pp. 280(5372):2121-6.

Kohrs R, D. M. (1998, 11). Ketamine : teaching an old drug new tricks. pp. 87(5):1186-93.

Kolp. (2005, 12). Eleusis Offers Ketamine Psychedelic Psychotherapy. *MAPS* , 15 (3), pp. 13-14.

Kolp. (2014). *Ketamine-Induced Transpersonal Experience*. Récupéré sur <http://kolpinstitute.org/>: <http://kolpinstitute.org/ketamine-induced-transpersonal-expedience/>

Kolp, K. (2007). Ketamine-Enhanced Psychotherapy: Preliminary Clinical Observations on its Effects in Treating Death Anxiety. *International Journal of Transpersonal Studies* , 26, pp. 1-17.

Krupitsky E, B. A. (2002, 12). Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *Journal of Substance Abuse Treatment. Journal of Substance Abuse Treatment* , 23, Issue 4, pp. 273-283.

Krupitsky EM, B. A. (2007, 03). Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs* . , pp. 39(1):13-9.

Krupitsky, G. (1997, 06). Ketamine Psychedelic Therapy (KPT): Review of the Results of ten years of research. *Journal of Psychoactive Drugs* , 29 (2), pp. 165-183.

Krebs, P.-Ø. J. (2012 йил 08-03). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* .

Kudoh A, T. Y. (2002, 07). Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* . , pp. 95(1):114-8.

Kurland. (1971). LSD in the Treatment of Alcoholics. *Pharmakopsychiat* . , 4, pp. 83-94.

Li, B. L. (2010, 08 20). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* , pp. 329(5994): 959–964.

Lotsof, H. (1995). Bill O'reilly Interviews Howard Lotsof on Ibogaine. (B. O'reilly, Intervieweur) Fox News.

Ludwig, L. S. (1969, 07). A Clinical Study of LSD Treatment in Alcoholism. *126, Issue 1*, pp. 59-69.

Mabit, J. (1989). *L'hallucination par l'Ayahuasca chez les guérisseurs de la Haute-Amazonie péruvienne*. Récupéré sur takiwasi: http://www.takiwasi.org/docs/arti_fra/hallucination_par_ayahuasca_chez_les_guerisseurs.pdf

Mabit. (2007). *Ayahuasca in the treatment of Addictions*. Récupéré sur Takiwasi: http://www.takiwasi.org/docs/arti_ing/ayahuasca_in_treatment_addictions.pdf

Mabit. (2012, 01). *Séminaire d'Évolution Personnelle*. Récupéré sur Takiwasi: <http://www.takiwasi.com/fra/se01.php>

Malleson. (1971, 02). Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. pp. 118(543):229-30.

Mantere T, T. E. (2002, 04). Serotonin transporter distribution and density in the cerebral cortex of alcoholic and nonalcoholic comparison subjects: a whole-hemisphere autoradiography study. *Am J Psychiatry* , pp. 159(4):599-606.

Mao J, P. D. (1995, 09). Mechanisms of hyperalgesia and tolerance : a current view of their possible interactions. *Pain* , pp. 62(3):259-74.

Marona-Lewicka D, T. R. (2005, 07). Instinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: dopamine D2 receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* , pp. 180(3):427-35.

Martin WJ, M. A. (2001, 07 15). PKC γ contributes to a subset of the NMDA-dependent spinal circuits that underlie injury-induced persistent pain. *J Neurosci.* , pp. 21(14):5321-7.

Martin DA, M.-L. D. (2014 йил 08). Chronic LSD alters gene expression profiles in the mPFC relevant to schizophrenia. . *Neuropharmacology* , 83, pp. 1-8.

May, H. R. (1991, 02). Harman Binding Experiments. I: A Reversible and Selective Radioligand for Monoamine Oxidase Subtype A in the CNS of the Rat. *Journal of Neurochemistry* , 56, pp. 490–499.

McCabe. (1977). Psychedelic Drug Crises : Toxicity and Therapeutics. *Journal of Psychoactive Drugs* , Volume 9, Issue 2, pp. 107-121.

Mc Kenna, T. (1999). *Ayahuasca : An Ethnopharmacologic History*. Ralph Metzner.

McKenna, D. J. (2004). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics* , 102, pp. 111–129.

Mion, G. (2012). *Kétamine*. Arnette.

Mithoefer, M. T. (2011, 04). The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *25 (4)*, pp. 439-452.

Mony L, K. J. (2009, 08). Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors : molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Pharmacol.* , pp. 157(8):1301-17.

Moreno FA, W. C. (2006 йил 11). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* , pp. 67(11):1735-40.

Muller A, T. E. (1999). Récepteurs NMDA et douleurs. *Cah Anesthesiol* , pp. 47 : 161-177.

Muth-Selbach U, D. E. (2004, 09). The spinal antinociceptive effect of nocistatin in neuropathic rats is blocked by D-serine. *Anesthesiology* , pp. 101(3):753-8.

Naranjo, P. (1983). *Ayahuasca : etnomedicina y mitologia* . Ediciones Libri Mundi.

Neuroplasticite.com. (2014). *Glutamate et schizophrénie*. Récupéré sur Neuroplasticite: <http://www.neuroplasticite.com/mecanismes-neuroplasticite/voie-glutamatergique/glutamate-schizophrenie.htm>

Nichols CD, S.-B. E. (2002, 05). A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. *Neuropsychopharmacology* , pp. 26(5):634-42.

Nichols DE, F. S.-L.-O. (2002, 09 12). Lysergamides of isomeric 2,4-dimethylazetidines map the binding orientation of the diethylamide moiety in the potent hallucinogenic agent N,N-diethyllysergamide (LSD). *J Med Chem* , pp. 45(19):4344-9.

Nichols. (2004, 02). Hallucinogens. *Pharmacol Ther* , pp. 101(2):131-81.

Nichols, S.-B. (2004, 08). Molecular genetic responses to lysergic acid diethylamide include transcriptional activation of MAP kinase phosphatase-1, C/EBP-beta and ILAD-1, a novel gene with homology to arrestins. *J Neurochem.* , pp. 90(3):576-84.

Novak. (1997, 03). LSD before Leary. Sidney Cohen's critique of 1950s psychedelic drug research. *Isis* , pp. 88(1):87-110.

Olney JW, W. D. (2002, 10). Drug-induced apoptic neurodegeneration in the developing brain. *Brain Pathol.* , 12(4):488-98.

Olney Jw, L. J. (1989, 06 16). Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* , pp. 244(4910):1360-2.

Ostermeier AM, S. B. (2000). Activation of μ and d-opioid receptors causes presynaptic inhibition of glutamatergic excitation in neocortical neurons. *Anesthesiology* , pp. 93:1053-63.

- Ouagazzal A, G. A. (2001, 10). Effect of LSD on prepulse inhibition and spontaneous behavior in the rat. A pharmacological analysis and comparison between two rat strains. *Neuropsychopharmacology* , pp. 25(4):565-75.
- Pahnke, W. (1969, 01). The psychedelic mystical experience in the human encounter with death. *62*, pp. 1-21.
- Pender, J. W. (1970, 11). Dissociative Anesthesia. *Calif Med* , p. 113(5): 73.
- Petrenko AB, Y. T. (2003, 10). The role of N-Methyl-D-Aspartate (NDMA) Receptors in Pain : A review. *Anesth Analg.* , pp. 97(4):1108-16.
- Pierce, S. J. (1989). Hallucinogenic drug interactions with neurotransmitter receptor binding sites in human cortex. *Psychopharmacology* , *97*, pp. 118-122.
- Sadove MS, S. M. (1971, 05-06). Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth Analg.* , pp. 50(3):452-7.
- Sandison. (1954). Further Studies in the Therapeutic Value of Lysergic Acid Diethylamide in Mental Illness. *The British Journal of Psychiatry* , pp. 103: 332-343.
- Sandison Ra, S. A. (1954, 04). The therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. . *J Ment Sci.* , *100(419)*, pp. 491-507.
- Samoylenko, M. M. (2010, 02 03). Banisteriopsis caapi, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. *Journal of ethnopharmacology* , pp. 127(2): 357–367.
- Saunders. (1998, 03 12). Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. *The New England Journal of Medecine* , pp. 338:771-772.
- Savage, M. (1973, 06). Residential Psychedelic (LSD) Therapy for the narcotic addict. *Arch Gen Psychiatry* , *28*, pp. 808-814.
- Schultes, H. (2000). *Les Plantes des Dieux, Pouvoirs magiques des plantes psychédéliques*. Les Éditions du Léopard.
- Simeon D, G. S. (1997, 08). Feeling unreal: 30 cases of DSM-III-R depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* , pp. 154(8):1107-13.
- Shulgin, A. (1995). *Pihkal: A Chemical Love Story*. Transform Press.

- Shpilenia. (1984). Experience with the use of ketamine in psychiatric practice. *Zh Nevropatol Psikhiatr* , pp. 84(3):418-22.
- Smith R.L., C. H.-B. (1998, 11). Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* , pp. 61(3):323-30.
- Song KJ, Z. Z. (1998, 05). Cooperative interaction among the various regulatory sites within the NMDA receptor-channel complex in modulating the evoked responses to noxious thermal stimuli of dorsal horn neurons on the cat. *Exp Brain Res.* , pp. 120(2):257-62.
- Soskin. (1973, 12). The use of LSD in time-limited psychotherapy. *J Nerv Ment Dis.* , pp. 157(6):410-9.
- Stix , G. (2013, 09 13). *Ketamine, a Darling of the Club Scene, Inspires Development of Next-Generation Antidepressants, Part 3*. Récupéré sur Scientific American: <http://blogs.scientificamerican.com/talking-back/2013/09/13/ketamine-a-darling-of-the-club-scene-inspires-next-generation-antidepressants-part-3/>
- Strassman. (1984, 10). Adverse Reactions to Psychedelic Drugs : A Review of the Literature. *The journal of nervous and mental* , 172, n10, pp. 577-595.
- Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., & Kellner, R. M. (1994, 02). Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. *Archives of general psychiatry* , 51(2), pp. 98-108.
- Su, T. H. (2009, 03). When the Endogenous Hallucinogenic Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine Meets the Sigma-1 Receptor. *Science Signal* , 2 (61), p. 12.
- Ray, T. (2010, 03). Psychedelics and the Human Receptorome. *PLoS One* , p. 5(3): 10.
- Ravalec, M. P. (2004). *Bois Sacré, Initiation à l'iboga*. Au diable vauvert.
- Richard, J.-L. S. (2004). *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Larousse.
- Rothman, M. H. (2010, 05). Serotonergic Drugs and Valvular Heart Disease. *Expert Opin Drug Saf.*
- Thomas, P. L. (2013, 03). Ayahuasca-Assisted Therapy for Addiction: Results from a Preliminary Observational Study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev* , pp. 6(1):30-42.

Tiihonen J, K. J. (1997, 10). Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour. *Eur J Nucl Med* , pp. 24(10):1253-60.

Todorovic V, W. D. (2001, 03 23). A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain research* , pp. 895(1-2):264-7.

Turner, D. (1994). *The essential psychedelic guide*. San Francisco: Panther Press.

Valleur Marc, P. F. (2005). Drogues et cerveau. (Arte, Intervieweur)

VIDAL. (2013). VIDAL. VIDAL.

Vollenweider, A. G. (1998). *Neural Correlates of Hallucinogen-induced Altered States of Consciousness*. Récupéré sur <http://cognet.mit.edu/http://cognet.mit.edu/posters/TUCSON3/Vollenweider.html>

Wakasugi M, H. K. (1999, 03). The effects of general anesthetics on excitatory and inhibitory synaptic transmission in area CA1 of the rat hippocampus un vitro. pp. 88(3):676-80.

Wang YH, S. V. (2010, 04 21). Composition, standardization and chemical profiling of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease. *Journal Ethnopharmacologie* , pp. 128(3):662-71.

Weiner, T. (1999, 03). Sidney Gottlieb, 80, Dies; Took LSD to C.I.A. *The News York times* .

Weniger, B. (2009). *Les champignons psychotropes d'Amérique centrale et leurs usages*.

White. (2014, 04 16). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine's (MDMA's) Impact on Posttraumatic Stress Disorder. *Ann Pharmacother.* , pp. 48(7):908-915.

Winter JC, E. J. (2004, 03). Serotonergic/glutamatergic interactions: the effects of mGlu2/3 receptor ligands in rats trained with LSD and PCP as discriminative stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* , pp. 172(2):233-40.

Wyatt RJ, S. J. (1973, 07). A dimethyltryptamine-forming enzyme in human blood. *Am J Psychiatry.* , pp. 130(7):754-60.

Yamakura T, S. K. (1999, 10). Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology* , pp. 91(4):1053-63.

Yensen, R. (1995). *Addiction, Despair, and the Soul: Successful Psychedelic Psychotherapy, A Case Study*. Récupéré sur <http://josepmfericgla.org/>: <http://josepmfericgla.org/2011/lsd-psyshedelic-psychotherapy>

Zarate CA Jr, S. J. (2006, 08). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. , pp. 63(8):856-64.

Zhou ZS, Z. Z. (2000, 07 15). Ketamine blockage of both tetrodotoxin (TTX)- sensitive and TTX-resistant sodium channels of rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res Bull*. , pp. 52(5):427-33.

N° d'identification :

TITRE

THÉRAPIE PAR LES PSYCHOTROPES PSYCHÉDÉLIQUES

Thèse soutenue le 04 mai 2015

Par Charles Fleurentin

RESUME :

De tout temps, de nombreuses sociétés et civilisations ont eu recours dans leurs pratiques rituelles à des substances hallucinogènes. Ces substances élargissent les perceptions, provoquent des visions et des modifications de la conscience. Encadrées par des chamanes, ces pratiques traditionnelles insérées dans leurs cultures et leurs croyances répondent à des demandes préventives et curatives. Ces substances psychédéliques ont-elles ou pourraient-elles présenter un intérêt en thérapeutique ? Tel est le sujet de cette thèse.

La première partie vise à préciser la définition des psychédéliques et des hallucinogènes. À doses contrôlées, ces substances permettraient d'explorer l'inconscient et de favoriser des introspections positives. Les psychédéliques sont des molécules mal connues, appelés vulgairement hallucinogènes, confondus avec les drogues alors qu'ils sont loin de tout phénomène de toxicomanie. La classification proposée permet de clarifier cette situation. Trois psychédéliques seront analysés : l'Ayahuasca, hallucinogène des ethnies amérindiennes de la forêt amazonienne, pratiqué depuis des millénaires jusqu'à nos jours. Le LSD, le plus connu, obtenu par synthèse à partir de dérivés de l'ergot de seigle. Et enfin la kétamine, le plus prometteur, anesthésique utilisé lors des opérations chirurgicales, est un psychédélique à faible dose.

Ces extraits de plantes ou substances ont déjà fait l'objet de nombreux travaux cliniques pendant plus de 60 ans de recherche. La synthèse de ces différentes propriétés thérapeutiques dont disposeraient ces substances est présentée. Elle montre leur intérêt thérapeutique dans le traitement de maladies comme les névroses, les addictions, la dépression, etc...

Ces travaux ont coïncidé dans les années 60 avec le mouvement hippie, puis ont été interrompus et ces substances ont été classées comme stupéfiants. Cela limitait et rendait difficile toute évaluation clinique nouvelle. Pourtant les essais cliniques ont été repris à dans les années 90. Ces recherches montrent de façon générale l'intérêt des psychédéliques en thérapeutique quand ils sont accompagnés d'un suivi médical.

Enfin, une discussion présente des hypothèses sur les raisons du non développement de ces thérapeutiques et sur l'intérêt des psychédéliques à la fois dans une approche thérapeutique mais aussi holistique et personnelle pour une meilleure connaissance de soi.

MOTS CLES : Psychotrope, Psychédélique, Inconscient, Psychiatrie, Psychologie, Ayahuasca, LSD, Kétamine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Olivier JOUBERT	Laboratoire de toxicologie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 3

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 04/05/2015

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Charles Fleurentin

Sujet : Thérapeutique par les psychotropes psychédéliques

Jury :

Président : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités
 Directeur : M. Olivier JOUBERT, Maître de Conférences
 Juges : M. Jean-Pierre KAHN, Psychiatre
 Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des Universités
 Mlle Mathilde POUZERGUES, Pharmacien d'Officine

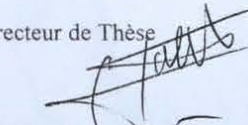
Vu,

Nancy, le 26/04

Le Président du Jury


M. Ferrari

Directeur de Thèse


M. Joubert

Vu et approuvé,

Nancy, le 28.04.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 30.04.2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-président


Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

6892