

MISE AU POINT

La promesse des psychédéliques

Quelques données sur les thérapies assistées par LSD et par psilocybine dans les troubles de l'usage d'alcool

Angéline RIEGEL^{1*}, François PAILLE¹

¹ Réseau Lorrain des acteurs en Addictologie - LORADDICT, Nancy

* Correspondance : 3, allée des Tilleuls – 54180 HEILLECOURT ; angeline.riegel@loraddict.org

Résumé : L'utilisation du LSD dans un but thérapeutique chez des patients dépendants à l'alcool est explorée depuis les années 1950. Cela a donné lieu à de nombreuses recherches et au développement des psychothérapies assistées par psychédéliques dans la cadre des troubles de l'usage d'alcool (TUA) jusqu'à l'interdiction de leur utilisation en 1971. Depuis une dizaine d'années, on observe une nouvelle vague de recherches sur l'utilisation du LSD et de la psilocybine dans le TUA avec des résultats encourageants. Cependant, l'expérience intense ressentie lors de prise de psychédéliques se heurte au paradigme du double aveugle très difficile à mettre en œuvre. Parallèlement, les études sur des modèles animaux, cherchent à modéliser les mécanismes d'actions complexes des psychédéliques et révèlent des résultats encourageants. Pour compléter les études cliniques, des enquêtes sont menées auprès d'usagers de psychédéliques qui témoignent de leur vécu et des conséquences de leur prise de psychédéliques sur leur consommation d'alcool. Bien que l'expérience mystique ou spirituelle liée à la prise d'une forte dose de psychédéliques semble jusqu'ici corrélée positivement avec la diminution ou l'arrêt des consommations d'alcool, les microdoses sont également plébiscitées par les utilisateurs. Les études scientifiques sur le sujet n'en sont encore qu'aux prémices. Modification neurologique, microdoses, durée des effets bénéfiques, risques pour la santé, ... de nombreuses questions restent en suspens et les études à venir devront faire face aux nombreux défis que posent les psychédéliques pour répondre aux questions de leur utilisation dans le traitement des troubles de l'usage liés à l'alcool.

Mots-clés : psychédélique ; troubles de l'usage d'alcool ; acide lysergique diéthylamide ; psilocybine ; microdosage

Abstract : The therapeutic use of LSD for patients with alcohol dependence has been explored since the 1950s. These efforts led to the development of psychedelic-assisted psychotherapies for alcohol use disorders (AUDs) until their use was prohibited in 1971. Over the past decade, a resurgence of research on the use of LSD and psilocybin for AUDs has yielded encouraging results. However, the intense subjective experience induced by psychedelics presents a significant challenge to the double-blind paradigm, making its implementation particularly difficult. At the same time, animal model studies aim to elucidate the complex mechanisms of action of psychedelics, showing promising outcomes. Complementing clinical trials, surveys of psychedelic users provide insights into their experiences and the effects of psychedelics on alcohol consumption. The mystical or spiritual experience often associated with high doses of psychedelics appears to correlate positively with a reduction or cessation of alcohol consumption. Nevertheless, microdoses are also increasingly popular among users. Scientific studies on this subject remain in their infancy, leaving several critical questions unanswered. These include understanding the neurological modifications induced, assessing the benefits of microdosing, determining the duration of beneficial effects, and evaluating health risks. While psychedelics offer intriguing potential for AUD treatment, many challenges lie ahead. Future research must address these obstacles to clarify the therapeutic role of psychedelics in managing alcohol use disorders.

Key-words : psychedelic ; alcohol use disorders; lysergic acid diethylamide ; psilocybin ; microdosing

1. INTRODUCTION

Le mot psychédélique trouve son origine sous la plume du Dr Humphry Osmond en 1956. Ce psychiatre britannique s'intéresse aux perturbations psychiques provoquées par la mescaline et le LSD (acide lysergique diéthylamide) avant de comprendre leurs intérêts en thérapeutique et en particulier dans le traitement des troubles de l'usage d'alcool (TUA) (1). Il forge le terme psychédélique à partir de racines grecques psyché (esprit) et delos (ce qui est révélé) que l'on peut traduire par l'âme rendue visible.

Le terme psychédélique qualifie un ensemble de substances psychotropes, telles que le LSD synthétisé à l'origine par la firme pharmaceutique Sandoz, la mescaline (contenue dans le cactus peyotl), les champignons à psilocybine, la diméthyltryptamine du breuvage amazonien ayahuasca, l'ibogaïne (extrait de la racine d'un arbuste des forêts équatoriales africaines, l'iboga) ainsi que de nombreux nouveaux produits de synthèse. Ces substances partagent un mode d'action analogue dont une action agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 2A et présentent des effets psychiques comparables tels qu'une altération de la conscience, une déformation des perceptions ou une sensation de compréhension accrue (2). L'éventail des effets subjectifs provoqués par les psychédéliques sérotoninergiques a toutefois remis en question l'hypothèse d'un récepteur unique de l'action psychédélique. Outre leur action sérotoninergique, la recherche a montré qu'ils peuvent également agir sur d'autres types de neurotransmetteurs, tels que le glutamate, le GABA, l'adrénaline, la dopamine, la noradrénaline, l'histamine, ainsi que comme peuvent agir comme substrats de transporteurs de monoamines (3). Les mécanismes pharmacocinétiques et les profils d'affinité pharmacologiques sont complexes et ne sont pas encore entièrement connus à ce jour.

Pharmacologiquement, les psychédéliques sont une sous-classe des hallucinogènes. Le terme hallucinogène est en réalité trompeur en ce qu'il laisse croire que les psychédéliques génèrent des hallucinations, définies comme une perception sans objet. Un psychédélique, à moins d'être consommé à très hautes doses, ne produit pas de telles perceptions, mais engendre plus généralement une altération ou une déformation des perceptions (par exemple des lignes et des couleurs) et un fonctionnement cognitif différent. La consommation répétée de psychédéliques peut entraîner une accoutumance, cependant, contrairement à d'autres substances psychotropes, les psychédéliques n'entraîneraient peu ou pas de dépendance physique (2) et on ne ressentirait pas d'effet de sevrage lorsqu'on arrête de les consommer. Notons néanmoins que certaines personnes peuvent développer une dépendance psychologique qui les amèneraient à ressentir un besoin fort de consommer des psychédéliques.

L'usage de psychédéliques est attesté depuis plusieurs siècles chez différents peuples amérindiens. En 1927, un pharmacien parisien, Alexandre Rouhier, rédige une thèse sur le Peyotl. Il rapporte l'absence d'accoutumance chez les amérindiens qui consomment cette substance et suggère l'emploi d'une préparation pharmaceutique de peyotl comme « agent de désintoxication dans la cure de l'opiomanie et de l'alcoolisme » (4).

2. La thérapie assistée par LSD dans la prise en soin des troubles de l'usage d'alcool (TUA)

2.1. De la découverte du LSD aux premiers essais cliniques

Albert Hofmann découvre les propriétés psychoactives du LSD en 1943. Le LSD fait partie des médicaments les plus étudiés de la période 1950-1970 et est employé dans une grande variété d'indications. Les premiers essais d'utilisation du LSD sur des patients dépendants à l'alcool sont menés en 1953 au Saskatchewan Hospital de Weyburn. Les docteurs Osmond et Hoffer (1) observent que le delirium tremens et ses hallucinations terrifiantes amènent quelques fois les patients sévèrement dépendants à l'alcool à renoncer à leurs consommations. Ils tentent alors d'induire avec une forte prise de LSD une psychose artificielle se rapprochant, selon leur hypothèse, d'une expérience de delirium tremens. Leur protocole a permis de rendre abstinent un patient sur deux. Ils observent également que les patients traités au LSD rapportent de

façon durable un sentiment de paix intérieure, une harmonie avec le monde et qu'ils devenaient « plus spirituels, plus empathiques et plus conscients des autres ». Osmond et Hoffer (1), induisent cette expérience transcendantale provoquée par une forte dose (200 µg ou plus) chez plus de 700 patients en 12 ans. Ces études utilisant de fortes doses caractérisent le concept de « thérapie psychédélique ».

Une autre approche thérapeutique fait son apparition en Europe dans laquelle le LSD est administré à faible dose (25 à 150 µg) et agit comme un facilitateur de la psychothérapie (5;6). Les auteurs parlent dans ce cas de « thérapie psycholytique ». L'administration de LSD à faible dose permettait une diminution de certains mécanismes de défense qui entravent la parole et la prise de conscience. Au milieu des années 1960, la société médicale européenne de thérapie psycholytique comprenait dix-huit centres de traitement affiliés aux Pays-Bas, au Danemark, en Grande-Bretagne, en Allemagne et en Tchécoslovaquie (7).

S'ensuit une période de développement des techniques de thérapies psychédéliques. Lors des premières études, aucun effort particulier n'est fait pour contrôler l'environnement du patient subissant une thérapie par psychédélique. Les chercheurs reconnaissent que l'environnement, et en particulier les attitudes des personnes autour du sujet sous LSD influencent son expérience. Smith (8) met en place une étude avec 24 patients dépendants à l'alcool ne répondant pas à d'autres traitements. La dose unique de LSD (200 à 400 µg) est administrée après deux à quatre semaines d'hospitalisation visant le développement d'une alliance thérapeutique. Les patients sont interrogés alors qu'ils sont sous l'influence de la drogue et de fortes suggestions d'arrêter de consommer de l'alcool leur sont faites. Le contenu de cet entretien est ensuite discuté pendant quelques jours supplémentaires de thérapie hospitalière. La durée moyenne de suivi a été d'un an (intervalle de deux mois à trois ans). La moitié des sujets sont restés abstinents ou ne buvaient que de très petites quantités d'alcool durant le suivi et six autres avaient considérablement réduit leur consommation d'alcool. Six patients ont gardé une consommation inchangée d'alcool. Le chercheur souligne que l'effet des psychédéliques consommés n'est pas séparable du programme de traitement dans son ensemble. Smith explique que "l'exhortation, la persuasion et la suggestion" fournies par le thérapeute pendant la séance de thérapie assistée par psychédélique sont susceptibles d'améliorer l'effet de la technique.

Ces constatations sont corrélées avec l'observation empirique effectuée par Osmond en Colombie-Britannique où A. M. Hubbard utilisait des techniques considérées comme particulièrement efficaces dans le traitement des patients dépendants à l'alcool par LSD. Il utilisait de la musique, des fleurs, des symboles et des images évocatrices pour améliorer et orienter l'expérience de la prise de psychédélique. L'objectif était de favoriser l'acceptation de soi et la spontanéité en encourageant les patients dépendants à l'alcool à réfléchir sur eux-mêmes et sur leur vie (1).

Ces constats donnent naissance au concept de set & setting (l'état d'esprit « set (mindset) » et le cadre de la prise « setting ») inventé par Leary (9). Le set and setting est particulièrement important dans l'expérience de prise de psychédéliques, il conditionne le contenu de l'expérience et en explique en partie, au-delà de l'effet pharmacologique pur, l'efficacité. Ces différentes expérimentations montrent également l'importance de l'intégration de l'expérience. L'intégration faisant référence aux séances de psychothérapie qui suivent l'expérience psychédélique et aide le patient à assimiler l'expérience et l'éventuelle prise de conscience qui en découle.

Dans les années 1960, le LSD est détourné en drogue récréative. Quelques grandes figures scientifiques liées à l'étude du LSD et de la psilocybine, comme les psychologues Timothy Leary ou Richard Alpert, se radicalisent comme « gourous » des psychédéliques et ternissent la légitimité des travaux sur le LSD. La prise de LSD se popularise dans de nombreux mouvements et gagne les rassemblements étudiants, les artistes et les mouvements anti-establishment. Evoquant un problème sanitaire, la Californie et le Nevada deviennent les premiers états à interdire la production, la vente et l'utilisation de LSD. En 1966, la France est le premier pays au monde à classer les psychédéliques dans la liste des stupéfiants. En 1971, les

psychédéliques sont classés dans le tableau I qui liste « les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique » lors de la convention sur les substances psychotropes rassemblée par l'ONU. Les psychédéliques sont interdits dans de nombreux pays du monde mettant fin aux premières expérimentations scientifiques.

2.2. La nouvelle vague des psychothérapies assistées par LSD

De nombreuses études ont été menées sur l'effet du LSD chez le patient dépendant à l'alcool mais les résultats des premières études cliniques n'étaient pas toujours cohérents en raison de la variation considérable des méthodes utilisées. En 2012, Krebs et Johansen (10) réalisent une méta-analyse pour évaluer l'efficacité du LSD basée sur les données d'essais cliniques contrôlés et randomisés. Ils identifient 68 articles scientifiques sur le sujet et en éliminent 59 (études de cas, essais non randomisés ou semi-randomisés, données non extractibles, revues de littérature). Ils analysent 9 articles correspondant à 6 études cliniques et 3 contenus additionnels portant sur les études précitées. Les 6 essais cliniques montrent un effet bénéfique significatif d'une dose unique élevée de LSD (allant de 3 µg/kg à 800 µg) sur la quantité d'alcool consommée lors de la première évaluation, qui variait de 1 à 3 mois après la sortie du programme de traitement ($p=0,01$). La diminution de la quantité d'alcool consommée est maintenue à moyen terme, 6 mois en moyenne après le programme ($p=0,01$). L'effet sur la quantité d'alcool consommé n'est plus significatif entre les groupes à partir de 12 mois ($p=0,47$). Le maintien de l'abstinence est lui uniquement significatif à court-terme ($p=0,03$). Dans le cadre d'une étude post-hoc de ces 6 essais portant sur un critère amélioré/non amélioré, les patients perdus de vue étant considérés comme non amélioré, les données ont montré que 59 % des patients traités par LSD ont été améliorés soit par la diminution de la quantité moyenne d'alcool consommée par jour, soit par l'augmentation des jours d'abstinence contre 38 % des patients témoins. En ce qui concerne les effets de l'expérience sous LSD, Krebs et Johanson (10) retrouvent également des changements tels qu'une plus grande acceptation de soi, une ouverture aux autres ainsi qu'une vision plus positive et optimiste de leurs capacités à faire face aux problèmes futurs. Compte tenu de ces éléments en faveur d'un effet bénéfique du LSD sur la dépendance à l'alcool, les auteurs s'étonnent que cette approche thérapeutique ait été négligée. Ils font quatre hypothèses pour l'expliquer. Premièrement, les essais contrôlés randomisés manquaient de puissance et la plupart n'atteignaient pas la signification statistique lorsqu'ils étaient considérés individuellement. Deuxièmement, les auteurs des essais s'attendaient à des résultats irréalistes et avaient tendance à ignorer les effets modérés ou à court terme. Troisièmement, les premiers essais cliniques randomisés étaient mal décrits et présentaient un manque de rigueur méthodologique, donnant l'impression erronée qu'il n'existait pas d'études bien conçues. Enfin, l'histoire sociale et politique compliquée du LSD a conduit à des difficultés croissantes pour obtenir l'approbation réglementaire des essais cliniques (1). La mise en aveugle dans ces études reste également sujet à discussion. La plupart des études tentent de minimiser les biais liés à la mise en aveugle en utilisant des placebos actifs, parfois du LSD à faible dose, ce qui a pu atténuer l'effet intergroupes. Il est cependant rare qu'un « traitement » psychiatrique ait un effet thérapeutique positif pendant plusieurs mois après une seule dose.

2.3. Etudes récentes sur les thérapies assistées par LSD

Contrairement à ce qui s'est passé au cours du siècle dernier, ces dernières années relativement peu de travaux ont étudié l'effet du LSD sur la dépendance à l'alcool (11). La plupart de celles réalisées chez l'homme sont observationnelles et parfois les résultats se réfèrent à des variables subjectives des participants comme le sentiment d'une diminution ou d'un blocage des effets liés à la consommation l'alcool.

La première étude sur des modèles animaux pour analyser les effets du LSD sur la consommation d'alcool a été réalisée en 2018 chez la souris (12). La consommation d'alcool a été évaluée à l'aide d'un paradigme de choix entre deux bouteilles. Deux doses de LSD (25 et 50 µg/kg) ont été testées. Les résultats ont montré que des souris traitées avec 50 µg/kg de LSD réduisaient davantage leur consommation d'alcool que les souris

du groupe témoin. La réduction de la consommation s'est maintenue pendant un intervalle moyen de 46 jours suivant l'administration de LSD. Aucun effet significatif n'a été observé chez des souris traitées avec 25 µg/kg de LSD. Au vu de ces résultats, les auteurs ont fait valoir que l'effet rapporté dans les études cliniques précédentes ne peut pas s'expliquer entièrement par des facteurs psychologiques et implique un effet à médiation biologique.

En 2020, Juan José Fuentes et al. (13) retiennent 11 études pour une nouvelle méta-analyse. Ces 11 études portent sur la prise de LSD chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool, de l'anxiété, une dépression ou une maladie psychosomatique. Dans ces études, le LSD a été administré à 567 patients à une dose allant de 20 à 800 µg. Malgré l'hétérogénéité de la conception des essais cliniques, une diminution de la symptomatologie psychiatrique a été observée, révélant le potentiel thérapeutique du LSD en psychiatrie. L'auteur souligne que les preuves les plus solides pour l'utilisation du LSD concernent le traitement du TUA (diminution de la quantité d'alcool consommée par jour ou augmentation du nombre de jour d'abstinence). A long terme, les études observent une homogénéisation des effets entre les groupes sous LSD et les groupes témoins.

Les résultats préliminaires du traitement par LSD dans la dépendance à l'alcool sont encourageants et doivent être confirmés dans des essais cliniques contrôlés randomisés. En France, le projet ADELY LSD, en cours et coordonné par L. Mallet, a pour objectif d'évaluer l'efficacité du LSD dans le modèle de dépendance à l'alcool chez l'animal et chez l'humain. Cette recherche testera l'évaluation fonctionnelle du LSD sur la flexibilité comportementale à l'aide de tâches d'inversion d'apprentissage. Les effets du LSD sur les circuits et les fonctions neuronales seront étudiés *via* une cartographie cérébrale de l'activité du LSD chez le rat. Chez l'homme, une étude randomisée en double aveugle permettra de recueillir pendant 4 semaines des données sur l'efficacité (délai de rechute, nombre de jours de consommation, nombre de jours de consommation excessive, état de manque), sur la tolérance (flash-backs, humeur, effets secondaires physiques) et de réaliser une IRM avant la prise de traitement puis à l'issue de l'expérimentation (14).

3. La thérapie assistée par psilocybine dans les troubles de l'usage d'alcool

En 1957, Albert Hofmann reçoit un échantillon de champignons séchés « *Psilocybe mexicana* » d'un mycologue mexicain (15). Il en extrait les différents composants dont le composant actif qu'il caractérise chimiquement et se cristallise. Il lui donne le nom de psilocybine. Dans les années 1960, la firme pharmaceutique Sandoz distribue IndocybinTM, un médicament à des fins expérimentales sous forme de pilule contenant 2 mg de psilocybine. Cette période voit le démarrage d'une vague de thérapies expérimentales utilisant la psilocybine. En 2004, l'université de Californie (UC Los Angeles) démarre une série de recherches cliniques sur l'utilisation de la psilocybine pour les traitements de la douleur, de l'anxiété et de la dépression. Entre 2015 et 2020, presque 550 subventions sont accordées pour des recherches concernant les psychédéliques et la majorité de ces recherches utilisent la psilocybine (15).

Dans la première étude contemporaine à réévaluer la thérapie assistée par psychédéliques dans les troubles de l'usage d'alcool, Bogenschutz et ses collègues (16) ont administré une ou deux doses élevées de psilocybine (0,3 mg/kg et 0,4 mg/kg) à 10 volontaires dépendants à l'alcool qui suivent une thérapie motivationnelle associée. Les 4 premières semaines, les sujets participent à une session de thérapie motivationnelle par semaine sans prise de psilocybine. Dès la première prise (semaine 5), la proportion de jours de consommation diminue par rapport à la valeur initiale (de plus de 40% de jours de consommation d'alcool en valeur initiale à moins de 15% ; $p=0,009$) et par rapport aux 4 premières semaines de psychothérapie (en moyenne de 32,5% de jours de consommation à moins de 15% ; $p=0,017$). Cette diminution significative s'observe jusqu'à 36 semaines après la première prise ($p=0,013$ par rapport aux quatre premières semaines). De la même façon, les auteurs observent une diminution du pourcentage de jours de forte consommation (plus de 5 unités d'alcool/jour pour les hommes et 4 unités/jour pour les

femmes) par rapport à la valeur initiale (en moyenne 35% de jours de forte consommation à moins de 10% les 4 premières semaines après la prise de psilocybine ; $p=0,022$) et cela jusqu'à 36 semaines après la première prise ($p=0,018$ par rapport aux quatre premières semaines de thérapie motivationnelle). Les scores de craving, d'efficacité personnelle et de motivation sont significativement améliorés après la prise. Comme dans d'autres études portant notamment sur l'utilisation du LSD dans le traitement des TUA, les résultats suggèrent que les facteurs clefs facilitant le changement résultent de l'expérience vécue sous psilocybine (vécu mystique, dissolution du moi, intensité). En effet, la qualité de l'expérience psychédélique aiguë, mesurée avec diverses échelles, était corrélée à la diminution de la consommation. Cette étude est limitée par la petite taille de l'échantillon et l'absence de comparaison aléatoire ou en double aveugle.

Le premier essai clinique en double aveugle utilisant la psilocybine dans le traitement des TUA est paru en 2022 (17). Il mesure les effets d'une thérapie assistée par psilocybine en double aveugle versus un comparateur actif (diphenhydramine) sur 95 patients avec TUA. Les patients ont suivi 12 semaines de psychothérapie durant lesquelles deux doses de traitement sont administrées, psilocybine ou diphenhydramine, lors des 4^{ème} et 8^{ème} semaines. Les doses de psilocybine utilisées sont de 25 mg/70kg à la première prise puis une seconde dose de 30, 40 ou 25 mg/70kg (en fonction de la réponse lors de la 1^{ère} prise). Les résultats sont évalués durant 32 semaines après la première dose. Au cours des semaines 5 à 36, les auteurs observent une diminution significative des jours de forte consommation pour les participants qui ont reçu de la psilocybine : 9,7% de jours de forte consommation vs 23,6% ($p=0,01$) pour le groupe contrôle sur la période de 32 semaines. Au cours du dernier mois de suivi (semaines 33 à 36) ces différences ont persisté. Les participants du groupe ayant reçu de la psilocybine consommaient également moins de verres d'alcool par jour : 1,17 verres/jour en moyenne vs 2,26 verres/jour en moyenne pour le groupe contrôle sur la période de 32 semaines après les prises ($p=0,01$). L'étude ne fournit pas d'informations sur la durée des effets de la psilocybine au-delà des 32 semaines, données qui auraient eu un intérêt compte tenu de la fréquente évolution chronique et récurrente des TUA. Les événements indésirables associés à l'administration de la psilocybine ont été le plus souvent bénins (maux de tête, nausée) et spontanément résolutifs. Trois événements indésirables graves ont été rapportés (idée suicidaire lors de consommation excessive d'alcool et dilacération œsophagienne par suite de vomissements lors d'un épisode de consommation excessive). Cependant, les auteurs soulignent qu'un protocole en double aveugle est difficile avec les psychédéliques. Les participants ont correctement deviné leur affectation de traitement dans 93,6 % des cas à la première séance, rapportant une certitude moyenne de 88,5 %. Lors de la deuxième session, 94,7 % ont deviné correctement leur affectation avec une certitude moyenne de 90,6 %.

Une étude de Jensen et al. (18) est en cours sur 90 participants. Elle inclura une mesure des jours de consommation, d'un biomarqueur (phosphatidyl-éthanol), du taux de psilocybine plasmatique et la réponse neuronale à la présentation d'items faisant référence à l'alcool observée par IRM une semaine après l'administration. Les premiers résultats seront publiés en 2024.

L'étude de Meinhardt et al. (19), utilise la psilocybine sur un modèle animal dans lequel les rats sont rendus dépendants à l'alcool. Les auteurs démontrent dans un premier temps que les rats alcoolodépendants présentent des déficits des fonctions exécutives similaires à ceux retrouvés chez les humains avec un TUA (flexibilité cognitive ou préférence réduite pour une récompense plus importante mais différée). La dépendance à l'alcool, aussi bien chez l'homme que chez le rat, entraîne une réduction durable de l'expression du récepteur mGluR2, spécifiquement dans la sous-région infralimbique, ce qui est associée à une perte de contrôle sur le comportement de recherche d'alcool chez les rats (20). Les auteurs ont ensuite montré que la psilocybine rétablit l'expression des récepteurs mGluR2 dans le cortex préfrontal des rats alcoolodépendants en même temps qu'elle diminue leur consommation d'alcool. La psilocybine pourrait également avoir un impact positif sur la flexibilité cognitive chez l'homme (21). Ce travail permet une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes cérébraux à la base des déficits cognitifs et de

l'envie de boire dans le TUA. Il montre un potentiel mécanisme d'efficacité de la psilocybine par sa capacité à contrer ces mécanismes impliquant les récepteurs mGluR2 du cortex infralimbique.

Une étude récente (22) met en évidence le substrat neurobiologique qui sous-tend l'efficacité de la psilocybine dans la réduction de la consommation d'alcool. De la psilocybine a été injectée au niveau intrapéritonéale (1 mg/kg), dans le noyau accumbens (0,15 µg) ou dans le cortex préfrontal chez des rats dépendants à l'alcool (auto-administration). Elle réduit significativement (50 %) l'auto-administration d'éthanol lorsqu'elle est injectée 4 heures avant la séance, soit par voie intrapéritonéale, soit directement dans le noyau accumbens gauche mais pas dans le noyau accumbens droit ou dans l'aire tegmentale ventrale gauche. Comme chez l'homme, la psilocybine a réduit l'auto-administration d'éthanol chez le rat via le 5-HT_{2A}R dans le noyau accumbens gauche. Ces résultats ouvrent des perspectives inattendues concernant la latéralisation hémisphérique des effets psychédéliques.

En France, plusieurs études utilisant la psilocybine dans le traitement des TUA sont en cours. L'étude PSI-ALC, a pour objectif principal d'étudier l'efficacité et les effets secondaires potentiels de la psilocybine sur le comportement de rechute chez le rat avec une étude de la différence entre mâle et femelle. Le deuxième objectif sera de tester l'efficacité de la psilocybine à long terme sur le comportement de rechute chez les sujets masculins et féminins.

Une deuxième étude pilote, PAD, vient de démarrer au CHU de Nîmes. Cette étude randomisée en double aveugle vise à tester l'efficacité de la thérapie assistée par psilocybine chez 30 patients présentant un TUA associé à des symptômes dépressifs.

Le projet RAPSICO (Rechute Alcool PSilocybine Contexte) financé par le fond de lutte contre les addictions étudie des mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire associée au contexte de consommation d'alcool chez le rat et la souris. Les chercheurs font l'hypothèse que l'activation par la psilocybine des récepteurs 5HT_{2A} dans le circuit de récompense effacerait la mémoire du contexte associée à la consommation d'alcool et pourrait ainsi réduire et/ou prévenir les rechutes.

Enfin, le projet ANR PAPAUD psilocybine souhaite démontrer l'efficacité de la psilocybine chez l'homme dans le traitement du TUA, évaluer la pertinence et l'efficacité de la répétition de prise versus une prise unique et explorer les mécanismes cérébraux et psychobiologiques impliqués. Le nombre de jours de consommations, de consommations importantes, ainsi que d'autres dimensions psychologiques (incluant la flexibilité cognitive) et biologiques seront évalués après chaque session, puis à 6 et 12 mois. Un protocole similaire sera réalisé avec un modèle animal dont les consommations seront évaluées à 1 jour, 1 semaine et 3 semaines d'abstinence. Une étude des changements de connectivité fonctionnelle cérébrale utilisant la pharmac-IRM sera réalisée, ainsi qu'une évaluation des niveaux d'expression (ARNm et protéine) des récepteurs dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT_{2A}, glutamatergiques mGlu₂, et de l'HDAC₂, connus pour leur régulation de la consommation d'alcool.

4. Retour d'expériences hors contexte clinique

Pour compléter les études cliniques, les rapports sur l'utilisation de psychédéliques dans des contextes écologiques peuvent fournir des données supplémentaires concernant les effets potentiels de psychédéliques sur la consommation d'alcool. Bien que ces résultats ne puissent pas démontrer de causalité, ils suggèrent que l'utilisation des psychédéliques en contexte non clinique peut conduire à l'arrêt ou à la réduction de consommation problématique d'alcool, soutenant ainsi les études cliniques récentes.

En 2000, Barrett et al. (23) ont mené une étude sur l'interaction possible entre l'alcool et le LSD ou la psilocybine chez 22 utilisateurs par le biais d'entretiens structurés sur des expériences passées et décrites rétrospectivement. Concernant le LSD, 86,7 % des participants ayant eu une consommation concomitante d'alcool et de LSD ont rapporté un blocage complet des effets subjectifs de l'alcool, tandis que les autres ont rapporté un effet diminué. Concernant la psilocybine, 60 % des répondants qui avaient consommé de l'alcool et de la psilocybine de façon concomitante ont signalé un antagonisme partiel sur les effets subjectifs

de l'alcool. Par rapport à la psilocybine, le LSD a donc montré des effets plus importants sur les effets subjectifs induits par l'alcool. Il est supposé que l'effet du LSD sur l'intoxication alcoolique puisse impliquer des interactions avec divers systèmes de récepteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques.

En 2019, Garcia-Romeu et al. (24) réalisent une enquête anonyme en ligne rassemblant 343 répondants signalant un arrêt ou une réduction de leur consommation d'alcool suite à une consommation de psychédéliques dans un contexte non clinique. Les participants signalent en moyenne sept années de TUA avant l'expérience psychédélique, avec 72 % de répondants dont la cotation rétrospective de leur consommation d'alcool correspond à des critères de TUA sévère (6 symptômes ou plus du DSM-5). La plupart ont déclaré avoir pris une dose modérée ou élevée de LSD (38 %) ou de psilocybine (36 %). Cette prise a été suivie d'une réduction significative de leur consommation d'alcool avec une moyenne auto-déclarée de 4,3 verres/semaine contre 25,5 verres/semaine en moyenne avant l'expérience psychédélique. Après l'expérience psychédélique, 83% des répondants ne répondaient plus aux critères de TUA (selon le DMS-5). Des symptômes de sevrage alcoolique ont été ressentis par la moitié de l'échantillon après l'expérience psychédélique (craving (58 %), dépression (58 %), anxiété (55 %), irritabilité (55 %) ou agitation (52 %)). Ces symptômes de sevrage, étaient ressentis comme « beaucoup moins sévères » comparés à des tentatives antérieures par 37 à 69 % des participants selon les symptômes. Le craving en particulier semblait être atténué en comparaison des précédents sevrages pour 69% des participants. Une corrélation est notée entre la dose de psychédélique prise, l'expérience mystique, la signification de cette expérience mystique et la réduction de la consommation d'alcool. Une consommation d'alcool plus importante avant l'expérience psychédélique est corrélée avec un changement plus important de la consommation après la prise de psychédélique. Les participants ont qualifié leur expérience psychédélique parmi les 10 plus enrichissantes de leur vie (74%), avec 28% approuvant les changements de priorités ou de valeurs associées à la prise de psychédélique et 79% ont déclaré que leur sentiment de bien-être ou de satisfaction de vivre avait beaucoup augmenté à la suite de cette expérience.

Dans une nouvelle enquête de Garcia-Romeu (25), 89 % (n = 305) des participants n'ont signalé aucun effet indésirable après leur expérience psychédélique de référence, 6 % (n = 21) ont déclaré qu'ils ne savaient pas s'il y avait des effets indésirables persistants et 5 % (n = 17) ont signalé des effets indésirables persistants évalués comme non graves ou d'une gravité légère (p. ex., anxiété, maux de tête). Seuls deux individus ont déclaré des effets indésirables d'une extrême gravité, décrits dans les rapports des participants par les termes « attaques de panique », « crise spirituelle, existentielle » et « perte de la capacité de penser clairement et esprit considérablement altéré qui est indescriptible ». Aucune de ces deux personnes n'a signalé de diminution du bien-être ou de la satisfaction de vie liée à l'expérience psychédélique. Néanmoins ces deux personnes écrivent "cela m'a permis de me sentir entier à nouveau et m'a forcé à renouer avec un traumatisme émotionnel. Ça a donné un aperçu de la nature de la dépendance et de la façon dont elle nous asservit physiquement, mentalement et spirituellement » et « je me rends compte que j'ai besoin de l'aide d'une puissance supérieure à moi-même pour surmonter mon alcoolisme et que les psychédéliques eux-mêmes étaient efficaces mais ne peuvent pas guérir ma maladie » (25).

5. Le vécu psychédélique, source d'efficacité du traitement ?

En général, les études indiquent que la prise de psychédéliques pour le traitement des TUA dérive d'un modèle utilisant de fortes doses de psychédélique dans le but de produire une expérience mystique/spirituelle. Ces expériences mystiques/spirituelles semblent être un facteur critique pour modifier l'image de soi et son mode de vie d'une manière qui contribue à la résolution des TUA. Cette idée d'expérience mystique/spirituelle aboutissant à un changement de la personnalité a été explorée par MacLean et al. (26). Ces chercheurs ont évalué les changements dans cinq domaines de la personnalité (labilité émotionnelle/anxiété, extraversion, ouverture d'esprit, altruisme/empathie et rigueur selon l'échelle NEO-Personality Inventory) de 1 à 14 mois après une prise de psilocybine à moyenne dose

(5mg/70kg) ou à forte dose (30mg/70kg) versus placebo. Ils ont constaté une augmentation significative de l'ouverture d'esprit (curiosité, imagination, ressenti d'un large éventail d'émotions ou augmentation de la tolérance) après une séance de psilocybine à haute dose uniquement. Les autres traits de personnalité mesurés sont restés stables quelle que soit la condition. La prise d'une haute dose de psilocybine n'a pas provoqué d'expérience mystique chez tous les sujets (mesure positive de cette expérience par l'échelle SOCQ). Cependant, les auteurs observent une corrélation significative entre l'augmentation du score d'ouverture à l'échelle NEO-Personality Inventory après la prise de psilocybine à haute dose et le score à l'échelle d'expérience mystique. Cette ouverture est restée significativement plus élevée dans le temps chez les participants qui ont eu des expériences mystiques au cours de leur session de psilocybine.

En 2019, Martin et al. (27), ont démontré une relation étroite entre l'expérience subjective, le taux plasmatique de psilocybine et l'occupation des récepteurs 5-HT_{2A}. Les auteurs ont observé une corrélation positive entre le niveau plasmatique de psilocybine et l'occupation des récepteurs 5-HT_{2A}, eux-mêmes étroitement corrélés aux niveaux d'intensité subjective de l'expérience. Actuellement, les hypothèses issues des études d'imagerie, postulent que la psilocybine perturbe l'intégration des informations corticales et sous-corticales et provoque un détachement des suppositions ou croyances sur le monde et soi-même. Dans un contexte thérapeutique, cela peut offrir une fenêtre d'opportunité d'échapper à un répertoire restreint de pensées et comportements qui définissent les caractéristiques de plusieurs troubles psychiatriques, y compris les TUA. Carhart-Harris (28) propose un modèle qui repose sur l'entropie cérébrale. Une plus grande entropie cérébrale est associée à un traitement plus souple de l'information. Il postule que les psychédéliques travaillent à relâcher les croyances et priorités de haut niveau, libérant ainsi le flux d'informations. Associé à un suivi adapté et un contexte favorisant, la prise de psychédélique peut ainsi aider à orienter un fonctionnement rigide et répétitif vers un fonctionnement plus flexible.

6. Événements indésirables à la suite de prises de LSD ou de psilocybine

La dangerosité des psychédéliques, et en particulier d'une prise de LSD ou de psilocybine, est très faible selon la classification proposée en 2010 par Nutt et son équipe (29). Dans leur méta-analyse sur les études utilisant du LSD, Krebs et al. (10) rapportent huit réactions indésirables aiguës au LSD (sur 325 sujets ayant pris une dose élevée de LSD), sans aucun effet nocif durable. Notons que les chercheurs n'ont pas spécifiquement mentionné s'il y avait des événements indésirables parmi les participants dans les conditions de contrôle. Parmi ces huit réactions, deux personnes « ont agi bizarrement », une personne est devenue agitée, une autre a eu « une crise de grand mal pendant une période d'agitation » (ce patient avait des antécédents de crises convulsives de sevrage alcoolique et s'était abstenu d'alcool pendant quelques jours seulement avant la prise) et deux personnes ont eu des « effets indésirables » non spécifiés. Dans les jours qui ont suivi la prise de LSD, une personne a ressenti une « confusion modérée » passagère et une autre a eu une « réaction indésirable » passagère. Les chercheurs ont également signalé des réactions indésirables légères au LSD chez un petit nombre de participants, notamment des nausées, des vomissements et une « agitation modérée » qui ont été soulagées par le soutien de l'équipe, la relaxation ou le changement d'ambiance lumineuse et musicale. Sur la base de recherches approfondies sur les animaux et de l'expérience humaine, il est maintenant largement reconnu que le LSD et les substances psychédéliques similaires sont physiquement sans danger, mais les événements indésirables psychiatriques aigus tels que l'anxiété et la confusion doivent être anticipés (30 ; 31).

Une enquête a rassemblé le témoignage de 1993 répondants ayant eu au moins une expérience difficile avec la psilocybine (32). Parmi eux, 39 % ont évalué leur expérience parmi les 5 plus difficiles expériences psychologiques de leur vie. Trois cas semblaient associés à l'apparition de symptômes psychotiques persistants et trois cas à une tentative de suicide. Seulement 25 % des répondants avaient un « guide » présent pendant la séance et seulement 2,7 % avaient un guide sobre et de confiance, expérimenté dans l'accompagnement de séances psychédéliques. Les répondants ont également déclaré avoir consommé du

cannabis (53%) ou de l'alcool (19%) immédiatement avant ou pendant la séance difficile. Malgré ces difficultés, il convient de noter que 84 % des personnes interrogées ont déclaré avoir bénéficié de l'expérience, et 76 % d'entre elles ont signalé un bien-être ou une satisfaction de vie accrue attribué à l'expérience. Environ 60 % des personnes interrogées considèrent que leur expérience fait partie des 10 expériences les plus significatives de leur vie sur le plan psychologique, 34 % sur le plan personnel et 31 % parmi les cinq expériences les plus significatives sur le plan spirituel.

La majorité des participants a déclaré que le soutien social et la confiance envers les autres personnes physiquement présentes (65 %), le confort physique et la sécurité de l'environnement (75 %) et l'état émotionnel (76 %) avant de prendre de la psilocybine étaient propices à vivre une expérience positive. Les analyses de corrélation et de régression multiple ont montré que le degré de difficulté de l'expérience était positivement et significativement lié à l'attribution d'un sens personnel durable, d'une signification spirituelle et d'une satisfaction accrue dans la vie. Ces résultats contre-intuitifs sont cohérents avec les observations cliniques de psychothérapeutes psychédéliques qui ont rapporté que, au cours d'une séance psychédélique, la résolution d'expériences psychologiquement difficiles peut entraîner l'attribution d'un sens, une signification spirituelle et une satisfaction accrue dans la vie (33). L'incidence de comportements à risque ou de détresse psychologique persistante est extrêmement faible lorsque la psilocybine est administrée dans le cadre d'études en laboratoire à des participants sélectionnés, préparés et soutenus. Des expériences difficiles ne sont pas nécessaires pour obtenir des résultats thérapeutiques positifs. La question de savoir si certaines expériences difficiles peuvent avoir des effets facilitateurs ou néfastes sur les résultats thérapeutiques n'a pas été explorée scientifiquement. Les données épidémiologiques indiquent que les taux d'effets indésirables après la psilocybine sont très faibles par rapport aux effets indésirables après d'autres médicaments psychoactifs. Cependant, les résultats de cette enquête confirment les inquiétudes liées à la prise de psilocybine dans des environnements non contrôlés. Pour que l'expérimentation se fasse dans de bonne condition, l'administration doit avoir lieu dans un environnement confortable avec des participants informés et entourés de professionnels formés. Johnson et al. (30) ont proposé des directives de sécurité pour une utilisation avec des substances psychédéliques qui reposent sur la gestion de l'inclusion des participants et sur un cadre clinique confortable et guidé.

7. Un nouvel axe d'étude - le microdosage

Le microdosage des psychédéliques consiste à consommer de très faibles doses sur un horaire de routine sans l'intention d'éprouver des effets généralement expérimentés à des doses psychédéliques plus élevées. Bien que le microdosage ait gagné en popularité, la littérature scientifique contient peu de recherches à ce sujet. La prise de microdoses de psychédélique pourrait avoir l'avantage de diminuer les effets indésirables. En 2016, Griffiths et al (34), ont comparé l'effet dose-réponse entre une dose dite élevée (22 mg/70 kg) et une dose dite faible (1 ou 3 mg/70 kg) de psilocybine. Les auteurs notent qu'à forte dose, 32% des participants signalent un inconfort physiologique alors que seulement 12 % signalent cet inconfort dans la condition à faible dose. De même, 26 % des participants signalent de l'anxiété dans la condition à forte dose contre 15 % dans la condition à faible dose.

Anderson et al., (35) ont souhaité explorer les effets de la prise régulière d'une faible dose de psychédélique par une enquête en ligne. Les 278 répondants ont rapporté une opinion subjective sur les avantages et défis du microdosage en répondant à des questions ciblées. Les répondants avaient un âge moyen de 27,8 ans (intervalle interquartile de 21 à 31 ans), sont des hommes (85%), hétérosexuels (76%), et blancs ou européens (84%). L'analyse des résultats fait apparaître une amélioration de leur humeur (92,9 %), de l'anxiété (59,2 %), de la pratique méditative (49,1 %), une augmentation de l'exercice physique (49,1 %), une amélioration des habitudes alimentaires (36,0 %) et du sommeil (28,8 %). Les répondants ont également indiqué une consommation réduite de caféine (44,2%), d'alcool (42,3%), de cannabis (30,3%), de tabac (21,0%), de médicaments psychiatriques (16,9 %) et de substances illicites autres (16,1 %). Bien que les améliorations et

les réductions signalées par les répondants semblent prometteuses, elles ne peuvent pas être démêlées de l'attente, de l'effet placebo ou du biais de rappel (réponse sur un vécu subjectif rétrospectif) et sont non concluantes en raison de leur caractère exploratoire. En 2020, une autre enquête internationale en ligne (36) visait à examiner les expériences des personnes utilisant des psychédéliques à des microdoses à des fins thérapeutiques (autogérées) pour améliorer leur santé mentale ou réduire leur consommation d'alcool. Sur les 1102 participants, 78,5% ont pris des microdoses durant au moins 6 mois, principalement de la psilocybine (46,4% avec une microdose médiane de 11 µg/prise) ou du LSD (45% avec une microdose de moins de 0,1g à 0.5g/prise). La fréquence de prise des microdoses variait de quotidienne pour 14% des participants, entre 2 à 5 fois par semaine pour 52,7%, une fois par semaine ou moins pour 18,2 % et les participants restants avaient un schéma posologique plus aléatoire. Les résultats indiquent que 58% des participants ont réduit ou arrêté leur consommation d'alcool à la suite du démarrage des prises de microdoses. Bien que ces résultats soient prometteurs, l'effet individuel du LSD ou de la psilocybine est inconnu, puisque l'échantillon était composé de participants qui utilisaient du LSD, de la psilocybine ou d'autres psychédéliques (8,6%). Enfin notons que 82% des répondants ont déclaré avoir pris une dose plus forte à des fins thérapeutiques ou récréatives au cours de 12 derniers mois. Malheureusement, ces enquêtes manquent de contrôles adéquats et sont basées sur des échantillons auto-sélectionnés, les rendant vulnérables aux tests de confirmation de biais. Il est important de noter que les attentes (qui sont généralement positives dans le contexte des études scientifiques récentes) jouent un rôle important dans les effets perçus du microdosage avec psychédéliques, tant pour les chercheurs que pour les participants (37). Lorsqu'on se limite aux études qui suivent des plans expérimentaux en double aveugle et contrôlés par placebo, il y a beaucoup moins de preuves (38).

En 2021, Szigeti et al (39), ont développé une nouvelle approche, où les participants ont mis en œuvre leur propre contrôle placebo basé sur des instructions en ligne. L'étude a été complétée par 191 participants ayant eu une expérience antérieure de prise de psychédéliques (micro- ou macro-dosage) et l'intention d'expérimenter le microdosage. L'étude se décompose en 1 semaine d'évaluation de base, 4 semaines de prises du traitement (micro-dosage ou placebo) et une semaine d'évaluation post-expérimentation. Les participants ont été divisés en 3 groupes : un groupe prenant 4 semaines de placebo, un groupe prenant 2 semaines de placebo et 2 semaines de microdosage et un groupe prenant 4 semaines de microdosage. Durant une semaine d'expérimentation, les participants ont pris une capsule de traitement le lundi, mardi, jeudi et vendredi. En plus de l'évaluation finale, des évaluations ont également été réalisées en phase « aiguë » le jeudi après la prise de la capsule et en phase « post-aiguë » le dimanche (jour sans prise de capsule). Huit enveloppes contenant chacune 4 capsules ont été envoyées à chaque participant. Chaque participant a préparé ses capsules de micro-doses et ses capsules de placebo (avec soit un liquide de poids égal, soit une poudre de champignon séché comestible) dans des capsules opaques qu'ils ont replacées dans les enveloppes. Ils ont été autorisés à utiliser n'importe quelle substance psychédélique (utilisation de LSD et analogue dans 75% des cas, de psilocybine dans 24% des cas, 3 participants ont utilisé d'autres psychédéliques). La quantité de substance à utiliser comme microdose n'a pas été définie pour les participants, on leur a demandé d'utiliser une dose qu'ils utiliseraient en dehors de l'étude. La raison d'être de cette orientation était triple. Premièrement, étant donné que les participants s'approvisionnaient généralement en substance sur le marché noir, la dose précise de microdose n'aurait pas pu être connue, même si les instructions le demandaient. Deuxièmement, la plupart des micro-doseurs expérimentés ont une dose préférée qu'ils n'auraient pas aimé changer pour participer à l'étude. Enfin, il ne s'agissait pas d'un essai clinique et, par conséquent, d'un point de vue réglementaire, il ne permettait pas de contrôler et/ou de diriger les doses de médicaments. Les enveloppes (placebo ou micro-dosage) ont été mélangées. Chaque enveloppe a été identifiée par un QR code permettant leur tirage aléatoirement. En scannant les QR

code les participants recevaient l'indication de la semaine à laquelle l'enveloppe correspondait. Les enveloppes non utilisées devaient être jetées. Les évaluations ont été faites à l'aide d'échelles à remplir en ligne ainsi que de tests des fonctions cognitives (échelle de pleine conscience, inventaire de personnalité B5, échelle de pensées paranoïaques, inventaire des symptômes dépressifs, inventaire de l'anxiété, échelle de connectivité sociale, ...). Des améliorations significatives ont été observées dans les domaines du bien-être ($p = 0,04$), de la pleine conscience ($p < 0,001$), de la satisfaction à l'égard de la vie ($p = 0,04$) et de la paranoïa ($p < 0,001$) pour l'ensemble des trois groupes sans différences significatives entre les groupes, ce qui suggère un effet placebo. Aucune amélioration ni détérioration des fonctions cognitives n'a été constatée pour aucun des groupes. Des conclusions similaires ont été tirées de l'examen des résultats aigus et post-aigus. Des effets significatifs faibles ont été mesurés sur l'anxiété post-aiguë ($p < 0,01$), l'état émotionnel aigu ($p < 0,001$) et l'humeur ($p < 0,001$). Cependant, ces résultats sont positivement corrélés à la supposition d'avoir pris une microdose. En effet, les participants ont deviné correctement le contenu de leurs capsules dans 72% des cas. Ce taux est aussi positivement associé à la dose de psychédélique rapportée ($p < 0,01$), ce qui signifie que plus la dose était élevée, plus les participants étaient susceptibles de deviner correctement leur état quotidien. Le seuil de détection estimé, c'est-à-dire la dose au-dessus de laquelle les participants devinaient significativement la condition par rapport au hasard, était de 12 μg de LSD. En résumé, ces résultats suggèrent fortement que ce n'est pas le contenu réel des capsules qui a déterminé les différences entre les conditions mais les croyances sur leur contenu. Cette différence d'attentes pourrait être confondue avec un effet réel de la substance dans toutes les études où l'intégrité de l'aveugle n'est pas prise en compte lors de l'analyse. Notons quelques témoignages de participants du groupe placebo ayant ouverts les enveloppes après l'étude et découverts leur contenu : « Je viens de vérifier les enveloppes restantes et il semble que je prenais effectivement des placebos tout au long de l'essai. Je suis assez étonné [...] Il semble que j'aie été capable de générer une puissante expérience de conscience altérée basée uniquement sur l'attente autour de la possibilité d'une microdose. », « Une pilule vide avec des croyances/intentions fortes fait presque tout. Vous mettez la spiritualité dans une pilule vide ici... Waouh ! ». Pourtant, en termes d'activité cérébrale, une étude utilisant la résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a montré qu'une très faible dose de LSD suffisait à modifier la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et plusieurs régions corticales et que certains de ces changements étaient corrélés aux évaluations auto-déclarées d'humeur positive (40). Cavanna et son équipe (28) ont étudié les effets de faibles doses de psilocybine sur le comportement, la créativité, la perception, la cognition et l'activité cérébrale sous-jacente (mesurée par EEG), en mettant l'accent sur le contrôle des attentes. Les 34 participants ont pris durant deux semaines deux gélules soit de 0,5g de champignons séchés homogénéisés dans une capsule de gel soit de 0,5g d'un champignon comestible sans effets psychédéliques (même poids et préparation). Cette dose est représentative de la plage supérieure utilisée pour le microdosage. Ces deux semaines étaient séparées par une semaine sans prise de traitement. Ni les chercheurs, ni les participants ne connaissaient le contenu des gélules et chaque participant a effectué une semaine avec la molécule active et une semaine avec le placebo. Les participants ont été interrogés sur leurs attentes en matière de changement dans les domaines suivants : émotion positive, émotion négative, anxiété, attention, créativité, perception, capacités de résolution de problèmes, empathie, mémoire, niveau d'énergie, sommeil, sociabilité, spiritualité, ouverture aux nouvelles expériences et connectivité. Avant et durant l'expérimentation, les participants ont rempli un ensemble d'échelles afin de mesurer l'anxiété, le stress perçu, des traits de personnalité, la créativité, la flexibilité cognitive, ... et ont réalisé des tests de fonctions cognitives sur ordinateurs (perceptions visuelles, attention, contrôle inhibiteur, ...). L'activité physique a également été mesurée quotidiennement. Enfin une mesure EEG a été réalisée. Les résultats ne montrent pas d'effet significativement positifs sur la créativité, la cognition, les niveaux d'activité physique et les mesures autodéclarées de la santé mentale et du bien-être d'une dose de 0,5 g de champignons contenant de la psilocybine ($p > 0,05$). Les auteurs ont au contraire

observés une tendance à la baisse des performances dans certains tâches cognitives (contrôle inhibiteur et clignement attentionnel). Ils observent également une diminution des ondes thêta à l'EEG. Les participants ont détecté le contenu de leur gélule dans 75% des cas avec une levée du double aveugle plus importante la deuxième semaine par rapport à la première semaine ce qui peut indiquer que l'information acquise lors de précédentes conditions expérimentales facilite l'identification du placebo. Le biais d'attentes positives combiné aux faibles doses et à l'auto-évaluation des effets du médicament via des échelles et des questionnaires, ouvre la voie à une forte réponse placebo. Notons cependant que les doses expérimentées par cette étude sur seulement deux prises par semaine ne permettaient pas un effet cumulatif de la substance au fil des jours contrairement à une prise quotidienne durant une longue période. De futures recherches sont nécessaires pour explorer plus avant l'impact potentiel du microdosage et en valider ou non les effets.

Ces futures recherches devront également explorer l'impact potentiel du microdosage sur la santé, en abordant les conséquences potentielles des maladies chroniques liées à la stimulation des récepteurs 5-HT2B. Il reste aujourd'hui impossible de garantir qu'à long terme le microdosage est une pratique sûre avec des effets souhaitables, indépendant de biais d'attentes ou de confirmations.

8. CONCLUSION

Ces dernières années, les données se sont accumulées pour suggérer que les expériences avec les substances psychédéliques peuvent être menées en toute sécurité dans un cadre de soutien structuré. Les prises de psychédéliques produiraient des changements bénéfiques, persistants et cliniquement pertinents dans la cadre des TUA. Les avancées de la science fondamentale des hallucinogènes commencent à fournir des mécanismes plausibles par lesquels les psychédéliques pourraient produire ces changements persistants.

Les études se heurtent cependant au paradigme du double aveugle qu'il semble très difficile de maintenir dans les études chez l'homme à la suite de la prise, même à faible dose, de ces substances hallucinogènes. De plus, le biais d'attentes positives est élevé entraînant des améliorations non attribuables aux psychédéliques. Pourtant, les études chez l'animal révèlent des résultats encourageants sur les effets des psychédéliques dans le cadre de la consommation d'alcool et l'imagerie cérébrale témoigne de modifications réelles à la suite de la prise de ces substances. De nouvelles perspectives et modalités d'évaluation sont donc nécessaires dans le cadre de ces substances.

Le chemin vers l'utilisation clinique de ces substances chez les patients sera long et pose encore de nombreuses questions. Il existe de nombreux psychédéliques, de nombreux types de patients atteints de TUA et de nombreuses approches de traitement qui pourraient être utilisées. La Suisse est l'un des seuls pays où trois substances – LSD, psilocybine et MDMA – sont utilisées en usage compassionnel. L'utilisation de ces substances reste très encadrée et réservée aux patients souffrant de troubles résistants aux traitements, ayant déjà fait recours à plusieurs médicaments et plusieurs psychothérapies sans avoir bénéficié d'une amélioration durable de leur condition. Une autorisation individuelle doit être obtenue auprès de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) par l'équipe médico-soignante.

Malgré le nombre croissant d'études sur ces substances dans le cadre des TUA, la renaissance des psychédéliques en est à son commencement. Les études à venir devront faire face aux nombreux défis que posent les psychédéliques pour répondre aux questions de leur utilisation dans le traitement des troubles de l'usage liés à l'alcool.

Contribution des auteurs : Conceptualisation et écriture de l'article, A RIEGEL; relecture, correction de l'article et supervision : F PAILLE. Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : Aucune

Remerciements: Nous tenons à remercier Dr Julien HURSTEL pour sa relecture attentive.

Liens et/ou conflits d'intérêts : aucun

9. REFERENCES

1. Mangini M. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: A review of the program of research. *Journal Psychoactive Drugs*. 1998 ; 30 (4) : 381-418.
2. Winkelmann M. Psychedelics as Medicines for Substance Abuse Rehabilitation: Evaluating Treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Current Drug Abuse*. 2014 ; 7 : 101-106.
3. Zamberlan F, Sanz C, Vivot RM, Pallavicini C, Erowid F, Erowid E et Tagliazucchi E. The Varieties of the Psychedelic Experience: A Preliminary Study of the Association Between the Reported Subjective Effects and the Binding Affinity Profiles of Substituted Phenethylamines and Tryptamines. *Frontier in integrative neuroscience*. 2018 ; 12.
4. Rouhier A. (1927). La plante qui fait les yeux émerveillés : le peyotl [Thèse de doctorat en pharmacie] citée par Verroust, V. Les psychédéliques et l'addictologie. *La lettre du RESPADD*. 2020 ; 39 (4) : 4.
5. Savage C, McCabe O, Olsson J, Unger S et Kurland A. Research with psychedelic drugs. *Psychedelic Drugs*. NewYork. Grune and Stratton ; 1969.
6. Terrill J. The nature of the LSD experience. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1962 ; 135 (5) : 425-29.
7. Grinspoon L et Bakalar JL. *Psychedelic Drugs Reconsidered*. New York : Basic Books ; 1979.
8. Smith CM. A new adjunct to the treatment of alcoholism: The hallucinogenic drugs. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*. 1958 ; 19 (3) : 406-17.
9. Leary T. Programmed Communication During Experiences With DMT. *The Psychedelic Review*; 1966 ; 1 (8) : 83-95.
10. Krebs TS et Johansen PO. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism : meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal Psychopharmacol*. 2012 ; 26 (7) : 994-1002.
11. Calleja-Conde J, Morales-Garcia JA, Echerverry-Alzate V, Buhler KM, Giné E et Lopez-Moreno JA. Classic psychedelics and alcohol use disorders: A systematic review of human and animal studies. *Addict Biol*. 2022 ; 27(6) : e13229.
12. Alper K, Dong B, Shah R, Sershen H et Vinod KY. LSD administered as a single dose reduces alcohol consumption in C57BL/6J mice. *Front Pharmacol*. 2018 ; 9 : 994.
13. Fuentes J J, Fonseca F, Elices M, Farre M et Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry : a systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Frontiers in psychiatry*. 2020 ; 10 : 943.
14. Malhet L. Traitement de la dépendance à l'alcool avec l'acide lysergique diéthylamide : approche translationnelle et étude clinique d'efficacité (ADELY). 2024. Disponible sur <https://grap.u-picardie.fr/projets/adely-bsd/adely-bsd-646142.kjsp> .
15. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, Ngwa W et Gordon L. The therapeutical potential of psilocybin. *Molecule*. 2021 ; 26 (10) : 2948.
16. Bogenschutz MP, Forchimes AA, Pommy JA, Wilcox C, Barbosa P et Strassman. RPsilocybin assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal Psychopharmacol*. 2015 ; 29 : 289-299.
17. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forchimes AA, Laska E, Mennenga SE, O'Donnell K, Owens LT, Podrebarac S, Rotrosen J, Tonigan JS et Worth L. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder A Randomized Clinical Trial. *Jama psychiatry*. 2022 ; 79 (10) : 953-962.
18. Jensen ME, Stenbæk DS, Juul ST, Fisher TMacD, Ekstrøm CT, Knudsen MC et Fink-Jensen A. Psilocybin-assisted therapy for reducing alcohol intake in patients with alcohol use disorder: protocol for a

- randomised, double-blinded, placebo-controlled 12-week clinical trial (The QUANTUM Trip Trial). *BMJ Open*. 2022 ; 12 (10) : E066019.
19. Meinhardt MW, Pfarr S, Fouquet G, Rohleder C, Meinhardt ML, Barroso-Flores J, Hoffmann R, Jeanblanc J, Paul E, Wagner K, Hansson AC, Korh G, Meier N, Von Bolhlen und Halbach O, Bell RL, Endepols H, Neumaier B, Schonig K, Bartsch D, Naassila M, Spanagel R et Sommer WH. Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism. *Sci. Adv*. 2021 ; 7.
 20. Meinhardt MW, Hansson AC, Perreau-Lenz S, Bauder-Wenz C, Stählin O, Heilig M, Harper C, Drescher KU, Spanagel R et Sommer WH. Rescue of infralimbic mGluR2 deficit restores control over drug-seeking behavior in alcohol dependence. *J. Neurosci*. 2013 ; 33 : 2794–2806.
 21. Prochazkova LD, Lippelt P, Colzato LS, Kuchar M, Sjoerds Z et Hommel B. Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology*. 2018 ; 235 : 3401–3413.
 22. Jeanblanc J, Bordy R, Fouquet G, Jeanblanc V et Naassila M. Psilocybin reduces alcohol self-administration via selective left nucleus accumbens activation in rats. *Brain*. 2024 ; may 4 : awae136.
 23. Barrett SP, Archambault J, Engelberg MJ et Pihl RO. Hallucinogenic drugs attenuate the subjective response to alcohol in humans. *Hum Psychopharmacol. Human psychopharmacol*. 2000 ; 15 (17) : 559-565.
 24. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, Erowid E, Griffiths RR et Johnson MW. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *J. Psychopharmacol*. 2019 ; 33 (9) : 1088-1101.
 25. Garcia-Romeu A, Davis A K, Erowid E, Erowid F, Griffiths RR et Johnson MW. Persisting Reductions in Cannabis, Opioid, and Stimulant Misuse After Naturalistic Psychedelic Use: An Online Survey. *Front Psychiatry*. 2020 ; 10 : 955.
 26. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol*. 2011 ; 25(11) : 1453–61.
 27. Martin KM, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, Johansen SS, Lehel S, Linnet K, Svarer C, Erritzoe D, Ozenne B et Knudsen GM. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology*. 2019 ; 44 (7) : 1328–1334.
 28. Carhart-Harris RL et Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacol Revue*. 2019 ; 71(3) : 316-344.
 29. Nutt DJ, King LA et Phillips LD. Drug Harms in the UK: A Multicriteria Decision Analysis. *The Lancet* 2010 ; 376 (9752) : 1558–65.
 30. Johnson MW, Richards WA et Griffiths RR. Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008 ; 22 : 603–620.
 31. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2008 ; 14 (4) : 295-314.
 32. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, MacLean KA, Jesse R, Johnson MW et Griffiths RR. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol*. 2016 ; 30(12) : 1268–78.
 33. W. A. Richards. *Sacred Knowledge – Psychedelics and Religious Experiences*. Columbia University Press ; 2015.
 34. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, Richards BD, Cosimano MP et Klinedinst MA. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized doubleblind trial. *J*



-
- Psychopharmacol. 2016 ; 30(12) : 1181–97.
35. Anderson T, Petranker R, Christopher A, Rosenbaum D, Weissman C, Dinh-Williams LA, Hui K et Hapke E. Psychedelic microdosing benefits and challenges : an empirical codebook. *Harm Reduct Journal*. 2019 ; 16 (1) : 43.
 36. Lea T, Amada N, Jungaberle H, Schecke H, Scherbaum N et Klein M. Perceived outcomes of psychedelic microdosing as self-managed therapies for mental and substance use disorders. *Psychopharmacology*. 2020 ; 237 (5) - 1521-1532.
 37. Kaertner LS, Steinborn MB, Kettner H, Spriggs MJ, Roseman L, Buchborn T, Balaet M, Timmermann C, Erritzoe D et Carhart-Harris RL. Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing. *Sci Rep*. 2021 ; 11 : 1941.
 38. Cavanna F, Muller S, de la Fuente LA, Zamberlan F, Palmucci M, Janeckova L, Kuchar M, Pallavicini C et Tagliazucchi E. Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. *Trad. Psychiatrie*. 2022 ; 12 : 307.
 39. Szigeti B, Kartner L, Blemings A, Rosas F, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL et Erritzoe D. Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *eLife*. 2021 ; 10.
 40. Van Elk M, Fejer G, Lempe P, Prochazckova L, Kuchar M, Hajkova K et Marschall J. Effects of psilocybin microdosing on awe and aesthetic experiences : a preregistered field and lab-based study. *Psychopharmacology*. 2021 ; 6 : 1705–20.