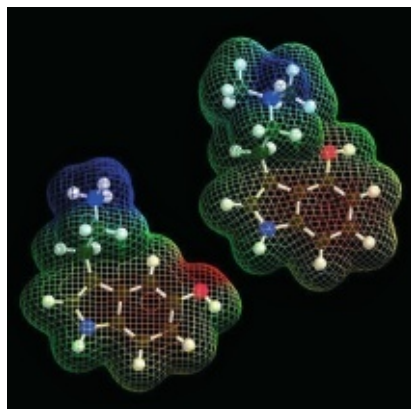


de l'Université Harvard, ont été licenciés, car ils avaient été accusés de s'être livrés à des expériences non conventionnelles avec des hallucinogènes, et d'avoir fourni de la psilocybine à un étudiant. Ce domaine de recherche a pâti de cette affaire. Puis une loi promulguée aux États-Unis sur le contrôle des drogues en 1970 a placé les hallucinogènes classiques dans le tableau des stupéfiants ; de nouvelles limites ont été imposées à la recherche chez l'homme, les financements publics ont été interrompus et les chercheurs de ce domaine ont été marginalisés.

Plusieurs décennies se sont écoulées avant que des études scientifiques rigoureuses chez l'homme ne soient à



Heffter Research Institute, Santa Fe, USA

2. LES STRUCTURES MOLÉCULAIRES de la sérotonine (*en bas*) et de la psilocine (*en haut*), le principe actif de la psilocybine, sont proches. C'est aussi le cas du LSD, de la DMT et de la mescaline.

nouveau autorisées. Ce sont les états modifiés de conscience engendrés par les hallucinogènes qui intéressent les chercheurs, car ils provoquent des changements positifs, rapides et durables de l'humeur et du comportement – des modifications que des psychothérapies seraient plus longues à obtenir.

À l'Université Johns Hopkins, nous avons montré que de telles expériences peuvent être pratiquées au laboratoire chez de nombreuses personnes. Elles permettent, pour la première fois, des analyses scientifiques rigoureuses et prospectives, et les volontaires sont suivis avant et après la consommation de l'hallucinogène. Les chercheurs peuvent ainsi observer

La recherche psychédélique en France et en Europe

L'Association française *Arthemoc*, qui a organisé à Paris plusieurs colloques internationaux en partie consacrés à la recherche contemporaine sur les hallucinogènes, ou psychédéliques, a remis en 2009 un rapport de prospective destiné à l'Agence nationale de la recherche. Pourtant, en France, il n'existe aujourd'hui aucun programme scientifique, malgré des études pionnières réalisées sur la psilocybine.

Le mycologue Roger Heim (1900-1979), alors directeur du Muséum national d'histoire naturelle de Paris, coordonna en 1958 une première étude multidisciplinaire intitulée *Les champignons hallucinogènes du Mexique*. Des spécimens mexicains cultivés au Muséum ont été envoyés au chimiste suisse Albert Hofmann, qui isola et synthétisa la molécule de psilocybine en un temps record. L'intérêt de Heim dépassait le cadre de la mycologie : il entra en contact avec le psychiatre et neurologue français Jean Delay (1907-1987) de l'Hôpital Saint-Anne, qui coordonna un programme d'expérimentations thérapeutiques avec la psilocybine. En 1961, lors d'une conférence de l'Association médico-psychologique royale de Londres, ayant pour thème *Les drogues hallucinogènes et leur usage thérapeutique*, des experts internationaux de diverses disciplines présentaient des résultats encourageants, suggérant les effets bénéfiques des psyché-

déliques dans diverses pathologies. En 1967, l'Assemblée mondiale de la santé adopta une résolution dont l'application mit un frein à la recherche psychédélique chez l'homme. En France, la plupart des psychédéliques sont classés comme stupéfiants et sont considérés comme des substances ayant un fort potentiel d'abus, des effets nocifs importants et n'ayant pas de valeur thérapeutique notable.

Bénéfiques pour la santé ?

Pourtant, les études récentes montrent diverses applications thérapeutiques et une relative innocuité quand leur administration est encadrée. Dans certains cas, ces substances permettraient de traiter des maladies invalidantes. Par exemple, des scientifiques de Harvard ont fait état de l'efficacité de la psilocybine et du LSD pour traiter les algies vasculaires de la face (des céphalées extrêmement violentes et douloureuses) chez certains patients ne répondant à aucun traitement classique. Ils testent actuellement le 2-bromo LSD, qui a une structure semblable au LSD, mais qui n'est pas psychoactif.

Ainsi, chez l'homme, la recherche sur les psychédéliques a lieu en majorité aux États-Unis et est surtout financée par deux associations : l'Institut Heffter et la Maps (*Multi-disciplinary association for psychedelic studies*). En Europe, il existe peu de fonds et d'intérêt pour ces tra-

vaux, et les rares études menées dans ce domaine sont aussi financées par ces associations américaines.

La fondation *Beckley*, située en Angleterre, est une exception. Elle finance entre autres une étude du Département de neuropsychopharmacologie à l'*Imperial College* de Londres : grâce à l'imagerie cérébrale par résonance magnétique fonctionnelle, les chercheurs observent les effets de la psilocybine. Leurs résultats préliminaires montrent une modulation du cortex cingulaire ventromédian, une structure impliquée dans la dépression qui réprimerait des données inconscientes. Une étude en cours examine l'effet possible de la psilocybine sur la dépression et les souvenirs refoulés. À Barcelone, l'équipe de Jordi Riba étudie depuis une dizaine d'années les effets de l'ayahuasca, une décoction psychoactive amazonienne. Elle a montré que cette substance n'est pas toxique et qu'elle interagit avec les systèmes neuroaux responsables de l'intéroception (la sensibilité liée aux stimulus internes) et des émotions.

En Allemagne, Torsten Passie participe à l'étude de Harvard sur le 2-bromo LSD. À l'Université de Cologne, l'équipe d'Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank travaille sur la mescaline, la psilocybine et la DMT ; elle étudie notamment leurs effets neurobiologiques et cognitifs. À l'Hôpital universitaire de Zurich, le groupe de Franz Vollenweider effectue de-

puis plus de dix ans un travail pionnier dans la neuropsychopharmacologie de la MDMA, de la psilocybine, de la DMT et de la kétamine. Il a montré que les psychédéliques modulent les réseaux neuronaux impliqués dans les troubles de l'humeur et de l'affect ; ils pourraient en diminuer les symptômes. Quant au psychiatre suisse Peter Gasser, il mène une étude clinique sur la psychothérapie associée au LSD pour soulager l'anxiété de patients en phase terminale de cancer, la première avec le LSD depuis 35 ans. Enfin, en Suisse, Peter Oehen réalise en ce moment un essai thérapeutique avec de la MDMA pour traiter le trouble du stress post-traumatique. L'armée américaine, consciente de l'enjeu, vient de donner le feu vert à des essais thérapeutiques sur des vétérans souffrant de stress post-traumatique lié à la guerre.

Les usages thérapeutiques supervisés de ces substances permettront-ils de lutter contre des problèmes de santé publique majeurs, tels que la dépression et la dépendance ? Les résultats actuels sont prometteurs, mais des études complémentaires à grande échelle seraient nécessaires. Les chercheurs, les méthodes et les équipements existent, mais le soutien institutionnel et financier fait défaut.

Alexandre Lehmann

est postdoctorant à l'Université de Montréal et cofondateur de l'Association *Arthemoc*

les effets psychologiques et comportementaux des états modifiés de conscience.

Nous avons utilisé des questionnaires conçus au départ pour évaluer les états modifiés de conscience se produisant avec mise en condition psychologique, mais sans drogue, et nous avons examiné les participants 2 mois et 14 mois après l'administration de l'hallucinogène. Nous avons constaté que les sujets avaient plus confiance en eux, étaient plus satisfaits de leur vie, moins nerveux, toléraient davantage la frustration, et se sentaient globalement mieux. L'évaluation de leur comportement par des amis, des membres de la famille et des collègues de travail, qui ignoraient l'expérience avec l'hallucinogène, corroborait les auto-évaluations des participants.

Il y a 40 ans, quand la recherche sur les thérapies par les hallucinogènes a été interrompue, plusieurs pistes restaient à explorer : peuvent-ils traiter l'alcoolisme et la dépendance à d'autres drogues, l'anxiété associée au cancer, les troubles obsessionnels compulsifs, le trouble du stress post-traumatique, les maladies psychosomatiques, les troubles graves de la personnalité et l'autisme ? À l'époque, la plupart des études restaient anecdotiques et comportaient peu de données. Même les meilleures expériences ne présentaient pas les conditions de contrôle et la méthodologie rigoureuses qui caractérisent aujourd'hui la recherche en psychopharmacologie clinique.

Les patients atteints de cancer souffrent souvent d'une anxiété importante et de dépression, des symptômes que ni les antidépresseurs ni les anxiolytiques ne soulagent vraiment. Dans les années 1960 et au début des années 1970, plus de 200 patients ont reçu des hallucinogènes classiques dans plusieurs essais cliniques.

Pour affronter la mort

En 1964, Eric Kast, de la Faculté de médecine de Chicago, qui administrait du LSD à des patients au stade terminal souffrant d'importantes douleurs, rapporta que les sujets développaient une indifférence vis-à-vis de la gravité de leur situation et parlaient de leur mort imminente sans manifester les émotions qui accompagnent en général cette étape de la maladie.

Plus tard, Stanislav Grof, William Richards et leurs collègues, à l'Hôpital Spring Grove près de Baltimore, ont testé

le LSD et un autre hallucinogène classique, la DPT (la dipropyltryptamine). Avec cet essai clinique, ils ont conclu à une diminution de la dépression, de l'anxiété et de la peur de la mort, et les patients ayant vécu une expérience de type mystique présentaient des améliorations importantes de leur bien-être psychique.

En septembre 2010, des équipes du Centre médical Harbor-UCLA en Californie ont évalué comment des traitements avec de la psilocybine diminuaient l'anxiété chez 12 patients atteints d'un cancer au stade terminal. Bien que le nombre de participants ait été trop faible pour tirer des conclusions, les résultats étaient encourageants : les patients étaient moins anxieux et de meilleure humeur, même plusieurs mois après la prise de psilocybine. Et ils avaient moins peur de mourir.

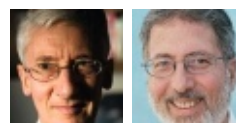
En collaboration avec l'Université de New York, nous poursuivons aujourd'hui ces travaux avec des patients souffrant de cancer, en utilisant des quantités plus importantes de psilocybine, susceptibles de provoquer des états modifiés de conscience – qui, selon les études antérieures, prolongeraient les effets thérapeutiques. En Suisse, une expérience pilote semblable est en cours, avec le LSD au lieu de la psilocybine.

Des hallucinogènes pour se sevrer

Les alcooliques, les fumeurs et les personnes dépendantes d'autres drogues rapportent parfois qu'ils ont vaincu leur addiction après une expérience de type mystique spontanée, les ayant profondément touchés. Les premières études concernant les effets cliniques des hallucinogènes avaient reconnu le pouvoir thérapeutique potentiel des états modifiés de conscience. Plus de 1300 patients avaient participé à ces expériences. Dans certains cas, on administrait de fortes concentrations d'hallucinogènes à des patients peu préparés ne bénéficiant que d'un faible soutien psychologique ; les résultats étaient alors faibles. Les chercheurs qui évaluaient l'importance de la préparation psychologique et du lieu de l'expérience, et qui accompagnaient mieux les patients, avaient de meilleurs résultats. À nouveau, ces études étaient encourageantes, mais non concluantes.

La recherche actuelle sur les hallucinogènes devrait déterminer si ces substances

LES AUTEURS



Roland GRIFFITHS est professeur de biologie comportementale et de neurosciences dans les Départements de psychiatrie et de neurosciences de l'École de médecine de l'Université Johns Hopkins aux États-Unis.

Charles GROB est professeur de psychiatrie et de pédiatrie à l'École de médecine David Geffen de l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), et il dirige la Division de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent au Centre médical Harbor-UCLA.

✓ SUR LE WEB

Le projet cancer et psilocybine à l'Université Johns Hopkins : www.cancer-insight.org

Le site internet d'Arthemoc : <http://hallucinations.risc.cnrs.fr>

✓ BIBLIOGRAPHIE

J. L. Moreno *et al.*, Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists, *Neuroscience Letters*, vol. 493, pp. 76-79, avril 2011.

C. S. Grob *et al.*, Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer, *Archives of General Psychiatry*, vol. 68, pp. 71-78, janvier 2011.

S. Baud et C. Ghasarian, *Des plantes psychotropes*, Éditions Imago, Paris, 2010.

Dossier : Le cerveau halluciné, *Cerveau & Psycho*, n° 31, janvier-février 2009.

S. Baud et N. Midol, *La conscience dans tous les états*, Éditions Elsevier-Masson, Paris, 2009.

R. R. Griffiths *et al.*, Personal meaning and spiritual significance, *Psychopharmacology*, vol. 187, pp. 268-283, août 2006.

Les hallucinogènes dans le cerveau

Les recherches sur le mode d'action des hallucinogènes diffèrent selon qu'elles portent ou non sur des êtres humains. Comme le rappellent R. Griffiths et C. Grob, la recherche chez l'homme s'est longtemps arrêtée. Elle a repris au début des années 1990, afin de relier les manifestations cognitives et les effets neurobiologiques des psychédéliques. Depuis plus de dix ans, trois équipes sont actives en Europe : le centre de recherche Heffter de Franz Vollenweider à Zurich (psilocybine), l'équipe d'Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank à l'Université de Cologne (mescaline, psilocybine, DMT) et celle de Jordi Riba à l'Hôpital Santa Creu i Sant Pau de Barcelone (ayahuasca).

Les techniques d'imagerie cérébrale et d'électroencéphalographie utilisées par ces chercheurs ont produit des résultats convergents quant au mode d'action des hallucinogènes : une activation du cortex préfrontal (impliqué dans l'intégration cognitive, affective et sensorielle et le contrôle de l'action), du cortex cingulaire antérieur (qui participe à la détection et à l'évaluation des erreurs, à la résolution de conflits sensoriels et à la conscience émotionnelle) et du cortex insulaire (qui lie les sensations corporelles internes aux émotions et évalue la douleur). Des diminutions d'activité dans le cortex occipital (de la perception visuelle) et les voies visuelles sont aussi enregistrées.

De son côté, la recherche fondamentale (*in vitro* ou sur des animaux) a progressé sans interruption depuis 1953, après que le pharmacologue anglais John Gaddum (1900-1965) a montré que la molécule de LSD ressemble à celle de la sérotonine, et qu'elles interfèrent dans l'organisme. Dès lors, non seulement les chercheurs tentent de comprendre le mode d'action des psychédéliques,

mais ils les utilisent aussi quand ils étudient la sérotonine, l'interêt pour ce neuromédiateur n'ayant cessé de croître. Alors, comment agissent les hallucinogènes dans le cerveau ?

Chez l'animal, les chercheurs utilisent deux types de dispositifs pour identifier les effets des psychédéliques. Lors de tests de discrimination de drogues, les réactions comportementales des rongeurs diffèrent selon la substance consommée. Ce dispositif permet de montrer dès le début des années 1980 que l'action commune et principale des psychédéliques est d'activer les récepteurs 2A de la sérotonine (on dit que ce sont des agonistes des récepteurs 2A de la sérotonine, ou plus brièvement des agonistes 2A). Ce résultat a été confirmé chez l'homme en 1998 : un antagoniste des récepteurs 2A bloque l'essentiel des effets de la psilocybine.

La tête qui tourne

Un autre type de dispositif expérimental mesure des « indices comportementaux » témoignant de l'activation des récepteurs 2A par les psychédéliques. Par exemple, les souris réagissent à la drogue en secouant rapidement la tête. Cet indice est peu spécifique, car les mouvements de la tête sont aussi observés après administration d'un précurseur de la sérotonine, mais il est considéré comme fiable. Il a été utilisé récemment pour tenter de résoudre une énigme ancienne : si tous les psychédéliques classiques sont des agonistes 2A, pourquoi tous les agonistes 2A ne sont pas des psychédéliques ?

En général, un récepteur transmembranaire, tel le récepteur 2A, est lié à une cascade spécifique d'événements intracellulaires, la voie de signalisation. Quand un ligand provoque une réaction équivalente

à celle de la sérotonine, le ligand est un agoniste. Si la réaction est moindre, c'est un agoniste partiel. Quand il bloque la signalisation, on a affaire à un antagoniste. Et si l'activité spontanée est diminuée, c'est un agoniste inverse.

Multiples effets

Or l'hypothèse dégagée des travaux récents est que les récepteurs 2A peuvent adopter plusieurs configurations dont les fonctions sont distinctes ; et chacune d'elles implique une voie de signalisation donnée. En outre, chaque ligand engendre une configuration particulière du récepteur. Ainsi, le groupe de Stuart Sealton et de Javier González-Maeso, à l'École de médecine de Mount Sinai à New York, a montré avec des souris transgéniques que le LSD stabilise une configuration fonctionnelle des récepteurs 2A différente de celle engendrée par le lisuride, un analogue du LSD qui active les récepteurs 2A sans effets notables sur la conscience des êtres humains.

Complicant encore la situation, ils ont aussi mis en évidence sur des neurones corticaux une association fonctionnelle étroite des récepteurs 2A avec les récepteurs mGlu2 du glutamate, le neurotransmetteur exciteur le plus répandu dans le cerveau. Dans ce complexe 2A/mGlu2, les récepteurs interagissent, chacun modifiant les fonctions de l'autre. Ainsi, la suppression du récepteur mGlu2 chez des souris transgéniques abolit les effets du LSD sur la voie de signalisation du récepteur 2A et sur l'indice comportemental associé (disparition des secousses de la tête).

Frédéric Bois-Mariage

est chercheur en neuropharmacologie, psychologie clinique et ethnologie

peuvent effectivement aider les patients à surmonter leur dépendance. Par exemple, nous avons commencé une étude pilote sur le sevrage tabagique ; les participants reçoivent de la psilocybine en complément d'une thérapie cognitivo-comportementale, qui enseigne aux patients comment changer leurs pensées et leurs comportements pour arrêter de fumer et rester abstinentes.

En outre, certaines équipes testent si la psilocybine peut soulager les symptômes des troubles obsessionnels compulsifs. D'autres substances, ayant des mécanismes d'action différents, présentent aussi un potentiel thérapeutique. Par exemple, la kétamine, normalement utilisée comme anesthésique, traiterait, quand elle est utilisée en faibles doses, la dépression plus rapidement que des antidépresseurs classiques, tel le Prozac. Des chercheurs en Caroline du Sud ont aussi montré que la MDMA soigne efficacement le trouble du stress post-traumatique chez des patients pour lesquels les thérapies habituelles avaient échoué. D'autres essais cliniques avec la MDMA sont en cours en Suisse et en Israël.

Des expériences bien encadrées

Mais ces thérapies avec les hallucinogènes ne seront acceptées que si l'on tire les leçons des « psychédéliques » des années 1960. Parfois, les hallucinogènes provoquent anxiété, paranoïa ou panique. Dans des contextes non contrôlés, cela peut conduire à des accidents ou au suicide. Dans nos études, même après une sélection rigoureuse des volontaires et au moins huit heures de préparation avec un psychologue clinique, environ un tiers des patients ont vécu des épisodes d'angoisse, et environ un cinquième s'est senti paranoïaque pendant l'expérience. Mais au centre de recherche, grâce à la présence permanente de personnes spécifiquement entraînées pour réaliser ce type d'expériences, aucun des participants n'a eu d'effets indésirables durables.

Les autres risques liés à la consommation d'hallucinogènes sont une psychose prolongée (des troubles de la personnalité), une détresse psychologique (une diminution du bien-être) ou des troubles de la vision ou des autres sens, qui peuvent durer quelques jours, voire davantage. Ces effets sont rares, notamment chez