

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 abstinents.

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

des volontaires sélectionnés avec soin et préparés psychologiquement.

Si les hallucinogènes sont parfois consommés comme stupéfiants, ils ne sont pas considérés comme des drogues « addictives », car ils ne déclenchent pas la consommation compulsive de drogues ni de syndrome de manque. Toutefois, nous avons publié des directives de sécurité pour la réalisation d'études scientifiques impliquant de grandes quantités d'hallucinogènes. Étant donné les capacités des chercheurs à prendre en charge les risques associés aux drogues, nous pensons que les études avec les hallucinogènes doivent continuer, car ces substances peuvent améliorer la vie de patients dépendants à une substance ou atteints de cancer. Et si les hallucinogènes se révèlent efficaces dans ces cas, il faudrait voir s'ils peuvent être associés à d'autres thérapies, par exemple pour soulager les troubles alimentaires, les comportements sexuels à risques et divers comportements inadaptés.



© Shutterstock/Yellow

3. LES CHAMPIGNONS hallucinogènes appartiennent à l'ordre des *Agaricales* (comme le champignon de Paris). Ces « bonnets de lutin » (*Psilocybe semilanceata*) sont la seule espèce du genre *Psilocybe* présente en Europe. Ils contiennent une molécule psychoactive, la psilocybine (qui représente 0,4 pour cent de leur poids).

En outre, peut-être pourrait-on développer des protocoles non pharmacologiques ayant des effets plus rapides et plus efficaces que les pratiques spirituelles traditionnelles, tels la méditation et le jeûne, qui engendrent des états de conscience modifiés et des changements comportementaux. C'est d'ailleurs ce genre d'expérience qui avait convaincu Bill Wilson, de l'Hôpital Towns à New York, d'arrêter de boire et de fonder les Alcooliques anonymes dans les années 1930.

Si des études complémentaires à grande échelle sont nécessaires pour déterminer les effets thérapeutiques des hallucinogènes, les résultats récents sont prometteurs. Mais une question reste en suspens : quels sont les mécanismes d'action des hallucinogènes ? Les techniques d'imagerie cérébrale et de pharmacologie devraient y répondre (voir l'encadré page ci-contre). Voir les régions cérébrales impliquées dans les émotions intenses et les pensées des personnes sous l'influence des hallucinogènes permettrait de mieux comprendre la physiologie des états modifiés de conscience. ■

Et tout s'éclaire

france culture

La marche des sciences
14h/15h jeudi

avec Aurélie Luneau

en partenariat avec le magazine Pour la Science

franceculture.com

DREAM ON - Radio France / Christophe Abramowitz