



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

**L'USAGE THÉRAPEUTIQUE DU DIÉTHYLLYSERGAMIDE
(LSD)**

Un psychédélique pour révolutionner la psychiatrie ?

Présenté par : Jonas GOETZ

Soutenu le 09/01/23 devant le jury constitué de

Professeur Schini-Kerth, Président

Maître Thierry Chataigneau, Directeur de thèse

Professeur De Giorgi Marcella, autre membre du jury

Docteur Jenn Majdouline, autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

Doyen : Jean-Pierre GIE
Directrices adjointes : Esther KELLNERBERGER (enseignement)
 Emille SICH (enseignement)
 Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiants : Gauchier MARCO

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Uwe	BOUREL	Obéité thérapeutique
Rascal	ÜBER	Biostatistique
Sopé	EMMANUEL	Chimie analytique
Philippe	GEORGE	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIE	Pharmacologie médicale
Esther	KELLNERBERGER	Bio-informatique
Maëlle	LÉHMANN	Biologie cellulaire
Erik	MADCIEN	Chimie analytique
François	REIBELIN	Droit et économie pharm.
Yves	RELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	RAUST	Droit Economie pharm.
François	ROME	Toxicologie
Valérie	SCHNIGERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VAHDAMME	Biophysique
Catherine	VONTHRON	Pharmacologie
Rascal	WEHLE	Pharmacologie

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESINDE	Biochimie
Bruno	NICHEL	Rhumato-écologie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	URSAUD-LÉCÈRE	Pharmacopétologie
RASST		
Mathieu	FORIER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NARDE	Ingénierie pharmaceutique
Cécilia	WILLER-WEHLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie Biogénétique
Martine	BENGAERTZÉ	Chimie Analytique
Nathalie	BOLLANER	Parasitologie
Auréli	SOUHESCOU	Pharmacochimie
Emanuel	SOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUNAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNERD	Pharmacologie
Nousela	CHERF	Pharmacie Biogénétique
Gaillaume	CONZATI	Pharmacie stérile
Manuela	DE GIOGI	Pharmacochimie
Santo	DOMONT	Science cellulaire
Valérie	EDRISCH	Microbiologie
Soïie	HAAR-ARCHIBOFF	Remèdes médicinaux
Beatrice	HELIYAU	Pharmacie stérile
Céline	JACQUEMARD	Omnifarmaceutique
Julie	KARIMANO	Pharmacochimie
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rechal	MATZ-WESTRHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHALLA	Chimie
Nathalie	NIEDERHÖFFER	Pharmacologie
Serula	ORTZ AGUIRRE	Pharmacologie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	REITSCH	Chimie en flux
Frédéric	REYBELLA	Statistiques
Patricia	RASSAN	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biochimie
Andreas	RESCHE	Biophysique
Ludovine	RIFTAULT-VALDES	analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emille	SICH	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANECCA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRARD	Physiopathologie
Nacera	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAN	Pharmacologie
Bruno	VAN OVERLOON	Physiologie
Maria	ZEROU	Chirooptique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SÉLIGUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Julien	SOUET	Biophysique - Statistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Danielle	REITA	Biochimie
----------	-------	-----------



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement Professeur Thierry Chataigneau pour avoir accepté de diriger cette présente thèse. Merci pour votre supervision, votre confiance et votre disponibilité.

Un grand merci au Professeur Valérie Schini-Kerth pour avoir acceptée de présider mon jury de thèse. Je tiens particulièrement à vous remercier pour vos conseils, votre bienveillance et votre soutien tout au long de mes études.

Merci au Professeur Marcella De Giorgi et au Docteur Majdouline Jenn pour avoir acceptée de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre intérêt et votre soutien.

Merci à toute ma famille. Merci trois fois à ma mère, merci à mon père, merci à ma sœur et mon frère. Je vous aime de tout mon cœur.

Merci à mes amis, mes compagnons de voyage. Merci à Khaled, Hikmat, Maxime, Niamat, Enedra et tant d'autres ...

Tableau des matières

I. Introduction

II. Présentation du LSD

a. Propriétés chimiques

- A. Nomenclature
- B. Structure
- C. Aspect
- D. Synthèse
- E. Conservation et stabilité
- F. Dosage
- G. Détection

b. Molécules similaires et dérivés du LSD

c. Dangerosité et perception par la population

III. Histoire du LSD

1. Synthèse du LSD et découverte de ses propriétés psychotropes

2. Expérimentation animale

3. Modifications chimiques du LSD

4. Premiers usages en psychiatrie

- a. Première expérimentation clinique par Werner A. Stoll
- b. LSD comme psychomimétique
- c. LSD comme adjuvant de psychothérapie

C.1. Utilisation de substance pharmacologique en psychothérapie

C.2. LSD en psychothérapie

C.2.1. La méthode psycholytique

C.2.2. La méthode psychédélique

5. Critique des études sur les effets bénéfiques du LSD

- A. Le placebo
- B. Facteurs extérieurs, mindset and settings

6. Abandon des recherches sur le LSD

7. Renouveau de la recherche sur le LSD

IV. Pharmacologie du LSD

1. Aperçu sur la sérotonine

2. Le 5HT_{2A}R, récepteur du LSD et son influence sur les systèmes dopaminergique et glutaminergique

- A. Influence du LSD sur la transmission dopaminergique
- B. Influence du LSD sur la transmission glutamatergique

3. Effets

4. Pharmacocinétique

- A. Absorption
- B. Distribution
- C. Métabolisme et élimination

5. Pharmacodynamie

A. Distribution régionale dans le tissu cérébral

B. Effet neurophysiologique

B.1. Effet sur le réseau mode par défaut

B.2. Augmentation de la connectivité fonctionnelle générale

C. Effet sur la neuroplasticité

D. Effet immunomodulateur

E. Le modèle de Carhart-Harris sur l'effet à long-terme des psychédéliques

E.1. L'entropie cérébrale

E.2. Le modèle REBUS

F. Effet anxiolytique et antidépresseur

G. Effet anti-addictif

6. Toxicologie

7. Tolérance

8. Interactions avec d'autres substances

9. Effets secondaires

V. Usage thérapeutique

1. Le LSD contre l'alcoolisme

2. Le LSD contre les troubles de l'humeur et la dépression

3. Psychothérapie assistée par LSD contre l'anxiété

4. Psychothérapie assistée par LSD contre les troubles post-traumatiques

5. Le LSD contre les Troubles Obsessionnels Compulsifs

6. Le LSD contre l'autisme

7. Le LSD contre les céphalées en grappe

8. Le LSD et la schizophrénie

9. Le LSD et la maladie d'Alzheimer

10. Microdosage de LSD

11. Essais cliniques en cours

VI. Limitations

1. Limitation méthodologique

2. Limitation législative

3. Limitation psychologique et danger

4. Limitation éthique

5. Perspectives actuelles

VII. Conclusion

VIII. Références bibliographiques

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1P-ETH-LAD : 1-propionyl-N⁶-ethyl-nor-LSD

1P-LSD : 1-propionyl-LSD

5-HT : 5-hydroxytryptamine

5HT2AR : récepteur de la 5-hydroxytryptamine

AL-LAD : N⁶-allyl-nor-LSD

ALD-52 : 1-acetyl-LSD

AMPA : acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

AMPA : récepteur de type AMPA

AMPFC : cortex préfrontal antérieur médian

Amy : amygdale

ASL : marquage du spin artériel (de l'anglais *Arterial Spin Labeling*)

BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau (de l'anglais *Brain-Derived Neurotrophic Factor*)

BF : cerveau antérieur basal,

BOL-148 : 2-bromo-LSD

BOLD : mesure du niveau d'oxygène dans le sang (de l'anglais *blood-oxygen-level dependent*, « dépendant du niveau d'oxygène sanguin »)

C : noyau caudé

CBF : débit sanguin cérébral (de l'anglais *Cerebral Blood Flow*)

CbH : hémisphère cérébelleux

CbT : tonsil cérébelleux

CCP : cortex cingulaire postérieur

CEQ : *Credibility/Expectancy Questionnaire*

CPM : cortex préfrontal médian

DCI : Dénomination commune internationale

DMN : réseau de mode par défaut (de l'anglais *Default Mode Network*)

DMT : *N,N*-diméthyltryptamine

DOI : dibenzofuranyléthylamine

DPFC : cortex préfrontal dorsal

ECPLA : *N*-éthyl-*N*-cyclopropyl lysergamide

ECSC : Collège européen pour l'étude de la conscience

ETH-LAD : N⁶-éthyl-nor-LSD

GABA : acide γ -aminobutyrique (de l'anglais *gamma-aminobutyric acid*)

HPPD : syndrome post-hallucinoire persistant (de l'anglais *Hallucinogen persisting perception disorder*)

i.v. : intraveineux

IDO : 2,3-dioxygénase

IFOP : Institut Français d'Opinion Publique

IL : interleukine

IMRf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

LA-111 : amide de l'acide lysergique

LAE : éthylamide d'acide lysergique (de l'anglais *lysergic acid ethylamide*)

LAE-23 : monoéthylamide d'acide lysergique

LCR : liquide céphalo-rachidien

LE-25 : 2, 5-diméthoxy-4-méthylphénylamine

LEO : acide lysergique éthyl-2-hydroxyéthylamide (de l'anglais *lysergic acid ethyl-2-hydroxyethylamide*)

LSA : ergine

LSA (ou LA-111, ou ergine) : acide d-lysergique amide lysergamide

LSD : diéthyllysergamide (de l'allemand *LyserSäureDiethylamid*)

LSM-775 : morpholide d'acide lysergique

LSZ : (2'S,4'S)-lysergic acide 2,4-diméthylazetidide

MAPS : Association multidisciplinaire pour les études psychédéliques

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

MEG : magnétoencéphalographie

MidB : mésencéphale

MSN : neurones à épines moyennes (de l'anglais *Medium Spiny Neurons*)

MTG : gyrus temporal

NAc : noyau accumbens

NEO-PI-R : Inventaire de personnalité NEO révisé (de l'anglais *Revised NEO Personality Inventory*)

NIMH : National Institute of Mental Health

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

NMDAR : récepteur de type NMDA

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCC : cortex cingulaire postérieur
PH : région parahippocampique
PIS : Participant Information Sheet
p.o. : per os
PPC : cortex pariétal postérieur
REBUS : croyances relâchées sous psychéliques (de l'anglais *Relaxed Beliefs Under Psychedelics*)
RSFC : connectivité fonctionnelle à l'état de repos (de l'anglais *resting state functional connectivity*)
RIA : radioimmunos dosage
Rsp : cortex rétrospénial
SAEPT ou SPÄT: Société Suisse des Médecins pour la Thérapie Psycholytique
SETS : Stanford Expectations of Treatment Scale
T : thalamus
TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TNF : facteur de nécrose tumorale (de l'anglais : *tumor necrosis factor*)
TOC : trouble obsessionnel-compulsif
TP : pôle temporal
TSA : Trouble du Spectre Autistique
UICPA : Union internationale de chimie pure et appliquée
VLPFC : cortex préfrontal ventro-latéral
VMPFC : cortex préfrontal ventromédian

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Liste des figures

Figure 1 : Les quatre stéréoisomères du LSD

Figure 2 : Formule chimique de l'acide lysergamide et formule chimique et tridimensionnelle du LSD

Figure 3 : Drogues classées selon leurs scores globaux de nocivité, distinguant les scores globaux de nocivité pour les consommateurs et de nocivité pour autrui.

Figure 4 et 5 : altération dans la construction de toile d'araignée après une dose de LSD

Figure 6 : métabolisme du tryptophane et rôle de l'enzyme 2,3-dioxygénase (IDO)

Figure 7 : Les récepteurs 5-HT_{2A}R améliorent la fonction des NMDAR couplés aux GluN2A via la kinase Src dans les dendrites des motoneurones

Figure 8 : concentration en LSD du plasma sanguin après une dose per os de 100 et 200 µg de LSD sur des volontaires sains

Figure 9 : évolution des effets cliniques du LSD p.o. par rapport à la psilocybine

Figure 10 : Distribution et excrétion du ¹⁴C-LSD chez la souris

Figure 11 : Les différents métabolites du LSD

Figure 12 : Modèle anatomique et fonctionnel du réseau du mode par défaut

Figure 13 : comparaison du débit sanguin cérébral (CBF) après une dose de LSD et après un placebo

Figure 14 : comparaison de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (RSFC) après une dose de LSD et après un placebo (orange = augmentation)

Figure 15 : connectome illustrant la connectivité fonctionnelle augmentée par le LSD entre 132 régions couvrant l'ensemble du cerveau.

Figure 16 : Spectre des états de conscience selon Carhart-Harris.

Figure 17 : Mécanisme d'action des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Figure 18 : Effet du LSD sur le système glutamatergique et dopaminergique

Figure 19 : Aperçu des différents potentiels mécanismes neurobiologiques expliquant l'effet antidépresseur des psychédéliques agonistes des récepteurs de la sérotonine

Figure 20 : Mécanisme proposé pour expliquer le potentiel effet anti-addictif des agonistes du récepteur 5HT_{2C} des neurones à épines moyennes (MSN) du nucleus accumbens (Nac), impliquant la modulation du canal ionique Kv1.x

Figure 21 : scores d'anxiété liée à l'environnement (State Anxiety) et liée à la personnalité (Trait Anxiety) dans le groupe LSD et placebo.

Figure 22 : Organigramme résumant les différentes phases de la psychothérapie assistée par psychédéliques selon Oehen et Gasser.

Figure 23 : modèle d'équilibre Gi-Gq du mécanisme d'action des médicaments antipsychotiques et psychédéliques par le complexe mGluR2/2AR

Figure 24 : études cliniques en cours sur le LSD, selon clinicaltrials.gov

Liste des tableaux

Tableau 1 : principales caractéristiques des deux approches classiques de l'utilisation des hallucinogènes en psychothérapie

Tableau 2 : Présentation des différents récepteurs de la sérotonine.

Tableau 3 : données sur l'efficacité du LSD, du naltrexone, de l'acamprosate et du disulfiram contre l'alcoolisme

Tableau 4 : aperçu des essais cliniques inclus dans la méta-analyse

Tableau 5 : Résultats des évolutions cliniques

I. Introduction

« *The world was as if newly created* » Hoffman, 1979

Le diéthyllysergamide (LSD) fut synthétisé en 1938 par Albert Hoffman à partir de l'ergot de seigle, un champignon parasitaire. Il s'avéra être un puissant psychotrope de la classe des psychodysléptiques. (1)

Le LSD est un agoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2A} et des récepteurs de la dopamine. Cette drogue est responsable de différents effets subjectifs comme une sensation de béatitude, des synesthésies auditives et visuelles, la déréalisation, la dépersonnalisation ou encore des expériences mystiques. (1)

Le LSD apparaît aujourd'hui selon un sondage de l'IFOP (Institut Français d'Opinion Publique) comme une des plus dangereuses drogues pour la majorité de la population française. (2)

Pourtant entre les années 1940 et 1960, cette substance suscita un vent d'enthousiasme dans la communauté scientifique. Le laboratoire Sandoz (Sandoz AG Pharmaceutical Company, Basel, Switzerland), qui en détenait alors le monopole, envoya gratuitement des doses de LSD à différents centres de recherche. (3)

Certains psychiatres pensaient que le LSD produisait des psychoses temporaires semblables à celles observées chez les schizophrénies. Ils utilisèrent alors cette nouvelle molécule comme moyen d'induction de psychoses temporaires dans le but de découvrir de nouveaux antipsychotiques. L'idée était que si le potentiel antipsychotique neutralisait les effets du LSD il pourrait alors être utilisé chez les patients schizophrènes. Ce modèle fut néanmoins questionné et finalement abandonné. (4)

Le LSD fut également expérimenté dans le cadre de psychothérapies dites psychédéliques. Celui-ci servirait à relaxer le patient, le rendre plus disponible et lui permettre de se souvenir d'évènements refoulés. (5)

D'autres applications médicales furent expérimentées : antidouleur dans la médecine palliative, antidépresseur, antimigraineux ou encore dans le traitement des addictions (alcooliques notamment). Au total, 10 000 articles scientifiques sur l'utilisation thérapeutique du LSD furent

rédigés entre 1950 et 1970, et 116 études furent financées par le gouvernement américain. Les professeurs Hintzen et Passie, auteurs de l'ouvrage *the pharmacology of LSD*, voient dans le LSD « la substance pharmacologique la plus étudiée au monde ». (6)

Le LSD devint de plus en plus associé aux émeutes étudiantes, aux manifestations contre la guerre du Vietnam et à la contre-culture américaine. En 1966 cette drogue fut interdite aux Etats-Unis, puis progressivement dans le monde entier. La recherche médicale sur le LSD s'arrêta alors. (7) (8)

Pourtant, depuis une dizaine d'années, la recherche sur le LSD réémerge peu à peu. En Suisse, 17 études cliniques ont lieu actuellement sur cette molécule. Les potentielles indications thérapeutiques sont variées : céphalées en grappe, dépression majeure, anxiété, alcoolisme d'après des études plus anciennes ou encore trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité. (9)

La renaissance de la recherche sur le LSD (et les psychédéliques en général) s'explique par le problème majeur que représente les troubles psychiatriques. Ceux-ci affectent 350 millions de personnes dans le monde, en plus de représenter un fardeau social et économique. Malgré cette énorme problématique, les traitements à disposition sont limités et sont en général symptomatiques plutôt qu'étiologiques. (10) L'espoir de développer avec le LSD un médicament sans effet secondaire grave et efficace avec seulement une seule administration renaît peu à peu.

L'objectif de cette présente thèse est de décrire les effets du LSD et ses applications potentielles en thérapie en dressant un état des lieux des connaissances actuelles sur cette molécule.

Nous décrirons premièrement les caractéristiques de la drogue ainsi que sa pharmacologie, puis nous expliquerons l'histoire de la molécule et ses différentes potentielles applications thérapeutiques.

II. Présentation du diéthyllysergamide

1. Propriétés chimiques

Le diéthyllysergamide ou l'acide lysergique diéthylamine (LSD, de l'allemand LyserSäureDiethylamid) est un produit semi-synthétique de l'acide lysergique, une substance naturelle du champignon parasite du seigle *Claviceps purpurea*.

Il s'agit d'un des plus puissants hallucinogènes sérotoninergiques. (11)

Les hallucinogènes sérotoninergiques peuvent être classés en fonction de leur structure chimique en tant que phénéthylamines et tryptamines. Au sein des tryptamines, il y a les tryptamines simples comprenant les hallucinogènes naturels classiques psilocybine (le promédicament de la psilocine), la diméthyltryptamine (DMT), la mescaline et les ergolines comprenant principalement le LSD. (12)

A. Nomenclature

Dénomination commune internationale (DCI) : (+)- lysergide.

Nomenclature UICPA : 9,10-didéhydro-N,N-diéthyl-6-méthylergoline-8β-carboxamide

Formule moléculaire : $C_{20}H_{25}N_3O$

Poids moléculaire : 323.4 g/mol

Le LSD est aussi appelé N,N-diéthyllysergamide, acide lysergique diéthylamide ou encore LSD-25. Les noms d'usages sont nombreux : buvard, acide, carton etc... (11)

B. Structure

Le LSD est un composé chiral. Deux stéréocentres sont présents sur les atomes de carbone C-5 et C-8. Quatre stéréoisomères existent mais seulement celle du (+)-D-LSD, de configuration absolue (5R, 8R), possède des propriétés psychotropes. (13)

Les isomères C-5 des lysergamides (L-LSD et iso-L-LSD) n'existent pas dans la nature et ne se forment pas lors de la synthèse à partir de l'acide d-lysergique. En revanche, le LSD

(biologiquement actif) et l'iso-LSD (biologiquement inactif), les deux isomères C-8, s'interconvertissent rapidement en présence de bases. Cette réaction, appelée épimérisation, est responsable de l'instabilité du LSD. (13)

L'iso-LSD non psychoactif formé pendant la synthèse peut être séparé par chromatographie. (14)

De par son groupe fonctionnel amine tertiaire avec un pKa de 7,8, le LSD est légèrement basique. (14)



Figure 1 : Les quatre stéréoisomères du LSD (14)

C. Aspect

Dans sa forme brute, le LSD est un solide cristallin incolore ou légèrement blanc, inodore, sans goût ou très faiblement amer et soluble dans l'eau. C'est une molécule instable.

Les sels purs de LSD sont triboluminescents, émettant de petits éclairs de lumière blanche lorsqu'ils sont secoués dans l'obscurité. Le LSD est fortement fluorescent et brillera d'un blanc bleuté sous la lumière UV. (13)

D. Synthèse

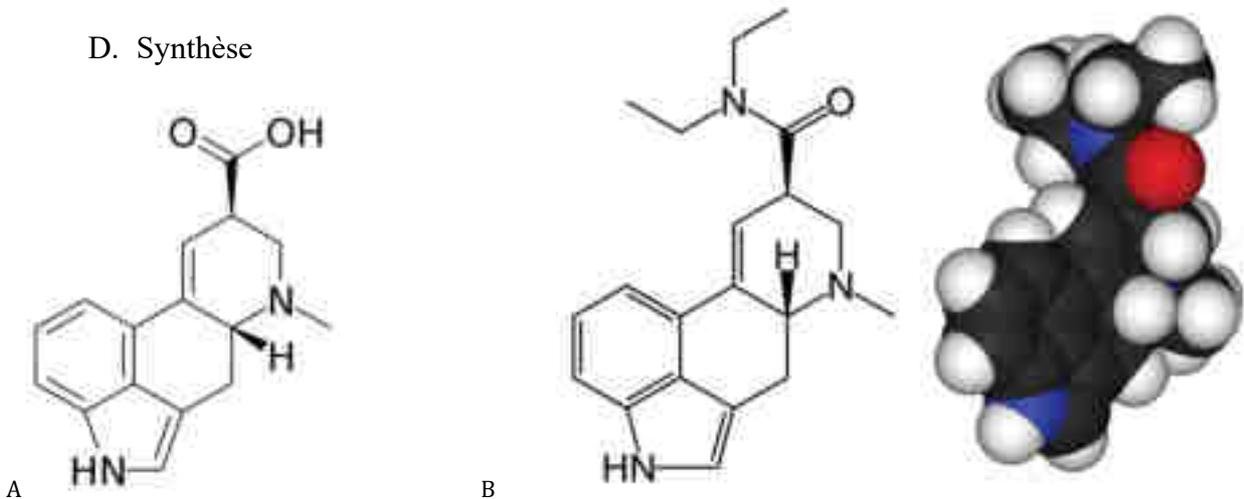


Figure 2 :

A. Formule chimique de l'acide lysergique

B. Formule chimique et tridimensionnelle du LSD

La synthèse du LSD est complexe et nécessite un équipement professionnel.

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse développées et rapportées pour la préparation du LSD. Dans la majorité des cas, l'acide lysergique est utilisé comme précurseur. L'ergométrine, présente naturellement dans l'ergot de seigle, ou le tartrate d'ergotamine peuvent être utilisés pour produire l'acide lysergique. La plupart des méthodes n'ont pas un rendement élevé en raison de sensibilité du LSD à l'humidité, et de la génération de sous-produits ou d'une épimérisation qui forme le d-iso-LSD. (15) (16) (17)

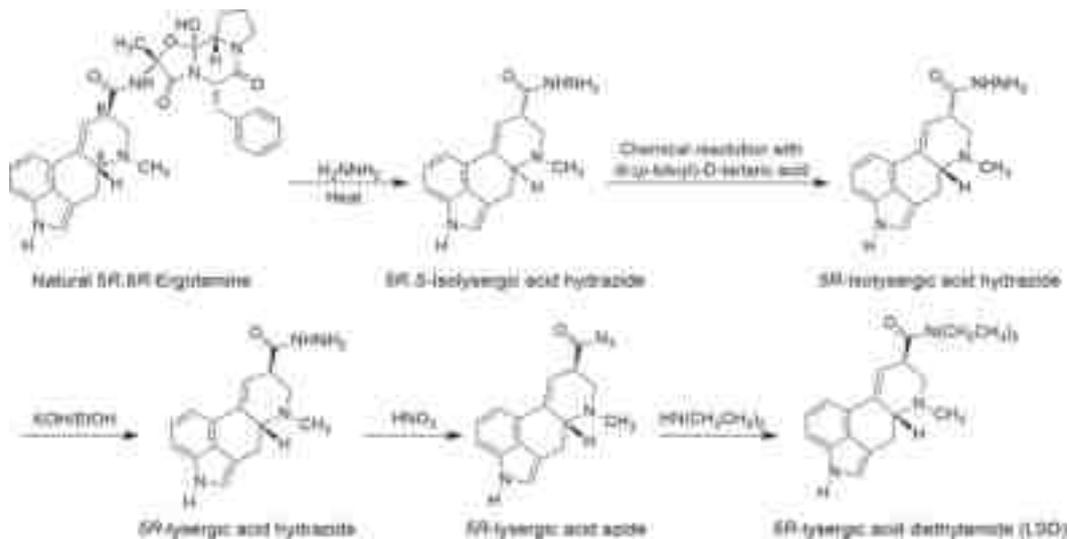


Figure 3 : Première synthèse chimique du LSD par Stoll et Hoffman en 1943 (16)

E. Stabilité et stockage

Le LSD est une molécule exceptionnellement fragile. Sous forme de sel, dans l'eau, froide et à l'abri de l'air et de la lumière, il est toutefois stable indéfiniment. (15)

Le LSD peut se dégrader principalement par deux manières différentes (15) :

- Par épimérisation du carbone 8, le LSD se dégrade en iso-LSD. Ce produit est biologiquement inactif et représente une perte d'une quantité proportionnelle de produit actif.
- Le deuxième point d'instabilité distinct est la double liaison qui se trouve entre cette position 8 et le cycle aromatique. En présence d'oxydant fort (comme le dichlore qu'on peut trouver dans l'eau du robinet, l'éthanol ou dioxygène), un groupement OH peut se former en cette position pour former le lumi-LSD (10-hydroxy-9, 10-dihydro-(+)-acide lysergique diéthylamide), qui est totalement inactif chez l'homme. Les ultra-violets de la lumière naturelle favorisent cette dégradation.

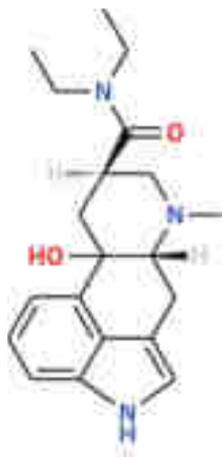


Figure 4 : Le lumi-LSD ou 10-hydroxy-9, 10-dihydro-(+)-acide lysergique diéthylamide (15)

F. Dosage

Les effets du LSD se révèlent à des doses extrêmement faibles. Le seuil d'effet est de 25 microgrammes. (18)

Pour une personne saine ne consommant pas régulièrement du LSD de 75 kg:

- Seuil d'effet : < 20 µg
- Effet léger : 25 - 75 µg
- Effet moyen : 50 - 150 µg
- Effet fort : 150 - 400 µg
- Effet très fort : > 400 µg

Ces dosages sont mentionnés à titre indicatoire, les effets du LSD peuvent varier d'une personne à une autre. (19)

La pratique consistant à utiliser des doses inférieures au seuil est appelée microdosage. Les doses de LSD sont mesurées en microgrammes (µg ou millièmes de gramme). En comparaison, les doses de la plupart des drogues, à la fois récréatives et médicinales, sont mesurées en milligrammes (mg ou en millièmes de gramme). (20)

G. Détection

Le LSD peut être quantifié dans l'urine, dans le plasma ou le sérum. Le LSD et ses métabolites étant instables dans les biofluides ; les échantillons doivent être protégés de la lumière, stockés à la température la plus basse possible et analysés rapidement pour minimiser les pertes. (21)

Les concentrations plasmatiques maximales se sont avérées être de 1,4 et 1,5 heures après l'administration orale de 100 µg et 200 µg respectivement avec une demi-vie plasmatique de 2,6 heures (allant de 2,2 à 3,4 heures chez 40 sujets humains). (22)

Le LSD peut être détecté à l'aide d'un réactif d'Ehrlich et d'un réactif d'Hofmann. (22)

2. Molécules similaires et dérivés du LSD

Les lysergamides sont des amides dérivés de l'acide lysergamide. Ces molécules ont des structures chimiques très proches du LSD. En effet, ce sont tous des amides avec un noyau indole. (15)

Suite à l'interdiction du LSD, de nombreuses molécules proches structurellement du LSD ont vu leurs apparitions sur le marché des nouveaux produits de synthèse. Ce marché cherche à contourner la législation sur les stupéfiants en synthétisant des molécules dont les propriétés psychotropes sont proches de celles interdites mais différentes chimiquement. Lorsqu'une drogue est interdite par un texte de loi, celle-ci est clairement mentionnée. En synthétisant de nouvelles molécules, les « marchands » échappent donc à la législation. Les nouveaux produits de synthèse représentent un danger car les substances sont mal connues et mal caractérisées. (23)

Certaines molécules naturelles sont structurellement proche du LSD (24) :

- La psilocybine et la psilocine, deux tryptamines, ont été isolées par Hoffman à partir d'un champignon hallucinogène mexicain (le *Psilocybe mexicana*).
- Le LA-111 (ergine, LSA ou acide d-lysergique amide). Également synthétisé par A. Hoffman, son pouvoir narcotique est encore plus prononcé.

D'autres

- Le LAE-23, synthétisé par A. Hoffman. Son pouvoir psychoactif est 10 fois moindre que celui du LSD. En revanche, son pouvoir narcotique est plus important.
- Le 1-acetyl-LSD (ALD-52),
- Le 1-propionyl-LSD (1P-LSD),
- Le 1-butyryl-LSD (1B-LSD),
- Le N⁶-ethyl-nor-LSD (ETH-LAD),
- Le 1-propionyl-N⁶-ethyl-nor-LSD (1P-ETH-LAD),
- Le N⁶-allyl-nor-LSD (AL-LAD),
- Le N-ethyl-N-cyclopropyl lysergamide (ECPLA),
- Le (2'S,4'S)-lysergic acid 2,4-dimethylazetidide (LSZ),
- Le morpholide d'acide lysergique (LSM-775)

3. Dangerosité et perception du LSD par la population

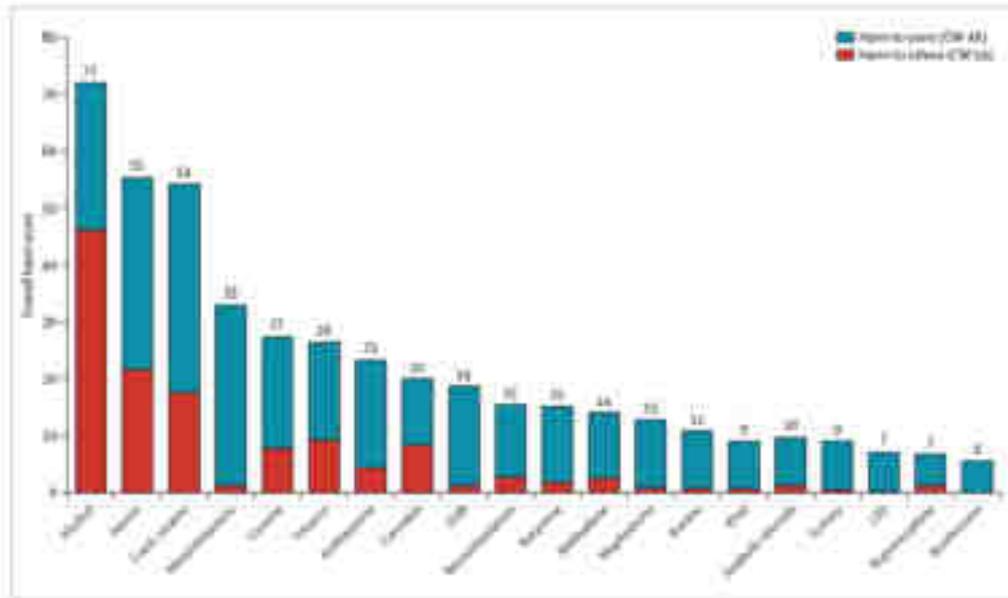


Figure 3 : Drogues classées selon leurs scores globaux de nocivité, distinguant les scores globaux de nocivité pour les consommateurs et de nocivité pour autrui. (26)

Une classification de la dangerosité des drogues au Royaume-Unis a été réalisée en 2010 par David J. Nutt, Leslie A. King et Lawrence D. Phillips, au nom du Comité scientifique indépendant sur les drogues. Les chercheurs comparent les drogues en considérant les doses communément utilisées pour une utilisation récréative. En accord avec des études précédentes (25), le rapport classe le LSD comme causant moins de préjudices aux consommateurs et à la société que des drogues légales comme l'alcool ou le tabac. (26) (Figure 3)

Pourtant dans un rapport de l'IFOP de 2018, les Français jugent le LSD plus dangereux que l'alcool et le tabac. (2)

Cette différence de perception peut s'expliquer par le vent de panique qui souffla dans le monde médiatique français des années 60. Le LSD était présenté comme « la drogue qui rend fou » au grand public. (27)

Nous présenterons comment la recherche sur le LSD a suscité un grand enthousiasme dans la communauté scientifique avant que la recherche sur LSD s'arrête et pourquoi la recherche sur LSD connaît une réémergence aujourd'hui.

III. Histoire du diéthyllysergamide

1. Synthèse du diéthyllysergamide et découverte de ses effets psychiques

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) est un champignon parasitaire du seigle et d'autres céréales. Celui-ci contient des alcaloïdes responsables de l'ergotisme, notamment l'acide lysergamide (28).

Ce syndrome, causé par l'intoxication alimentaire à l'ergot de seigle, peut se présenter sous deux formes (29) :

- la forme convulsive (*ergotismus convulsivus*) : correspondant à une intoxication aiguë par l'ergot, elle se caractérise par des convulsions, des spasmes douloureux ainsi que par des céphalées, des nausées, des diarrhées et des vomissements. Des hallucinations peuvent apparaître en plus à cause de l'ergotamine, un précurseur immédiat du diéthyllysergamide.
- la forme gangréneuse (*ergotismus gangraenosus*) : débutant par des paresthésies (fourmillements) au niveau des pieds puis par des sensations de brûlures, une gangrène sèche s'installe jusqu'à momification du membre. La gangrène sèche est liée à la vasoconstriction causée par les alcaloïdes de l'ergot de seigle.

En 1938, Albert Hoffman, chimiste spécialisé dans les produits naturels, synthétise différents alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle.

Travaillant pour le laboratoire Sandoz, le chimiste cherchait à découvrir de nouvelles molécules pharmacologiquement actives dérivées de l'acide lysergamide. Parmi les dérivées qu'il synthétisa se trouva le diéthyllysergamide alors appelé LSD-25. Ce composé fut synthétisé dans l'espoir d'obtenir un analeptique cardiovasculaire et respiratoire (c'est-à-dire un stimulant de l'activité cardiaque et respiratoire). En effet, ces propriétés étaient attendues étant donné sa similarité chimique avec un autre analeptique : le nicéthamide (CORAMINE).

Les tests pharmacologiques montrent un fort effet utérotonique chez l'animal. La nouvelle substance, cependant, n'a suscité aucun intérêt particulier chez les pharmacologues et les médecins. Les tests ont alors été interrompus. (30)

Au printemps 1943, cinq ans après la première synthèse du LSD, Albert Hoffman, mû par le présentiment que le LSD-25 comporte des propriétés qui n'ont pas été établies lors des précédentes recherches, décide de resynthétiser quelques centigrammes de la molécule pour

qu'un échantillon puisse être fourni au département de pharmacologie. Lors de la dernière étape de la synthèse, des sensations inhabituelles l'obligent à interrompre son travail. « Une agitation remarquable, combinée à un léger vertige » l'emmène à rentrer chez lui. Il pense s'être intoxiqué avec une faible quantité de LSD-25.

Dans une note à son responsable, le chimiste décrit son état tel qu'il suit :

« À la maison, je me suis allongé et j'ai sombré dans un état d'ébriété pas désagréable, caractérisé par une imagination extrêmement stimulée. Dans un état onirique, les yeux fermés (je trouvais la lumière du jour désagréablement éblouissante), je percevais un flot ininterrompu d'images fantastiques, des formes extraordinaires aux jeux de couleurs intenses et kaléidoscopiques. Après environ deux heures, cet état s'est estompé. » (Hoffman, 1979)

Hoffman trouve l'expérience extraordinaire et s'étonne de son intoxication alors qu'il travaille dans des conditions très méticuleuses. Il décide alors de s'auto-administrer la substance.

Le 19 avril 1943 à 16h20, le chercheur s'administre 0,25 mg de tartrate de LSD, soit la plus petite quantité pour laquelle un effet est attendu. A 17h00, il commence à ressentir des vertiges et une sensation d'anxiété. La vision se distord, des symptômes de paralysie apparaissent ainsi qu'une très forte envie de rire. De 18h00 à environ 20h00, Albert Hoffman connaît alors une crise plus sévère et demande à son assistant de laboratoire, informé de l'expérience, de l'aider à rentrer chez lui. Du fait des restrictions liées à la guerre, aucune automobile n'était disponible et ils rentrèrent à vélo.

Albert Hoffman détaille son expérience ainsi : « Sur le chemin du retour, mon état a commencé à prendre des formes menaçantes. Tout dans mon champ de vision vacillait et était déformé comme s'il était vu dans un miroir incurvé. J'avais aussi la sensation de ne pouvoir bouger de l'endroit. Néanmoins, mon assistant m'a dit plus tard que nous avons voyagé très rapidement. (...). Mon environnement s'était maintenant transformé de manière plus terrifiante. Tout dans la pièce tournait et les objets et meubles familiers prenaient des formes grotesques et menaçantes. Ils étaient en mouvement continu, animés, comme poussés par une inquiétude intérieure. » (31)

Malgré son état de délire et de confusion, il connaît de brèves périodes de pensée claire. Il demanda du lait en guise d'antidote. La voisine qui lui apporte lui apparaît comme une sorcière effrayante. En plus des hallucinations démoniaques, Albert Hoffman sent son monde intérieur se désintégrer. Ce phénomène est aujourd'hui connu sous le nom « d'ego death » ou

« dissolution de l'égo » et correspond à un état extatique caractérisé par la perte de repère entre le sujet et le monde objectif. Le scientifique se sent possédé par un démon et pense qu'il va mourir. (31)

Après le point culminant de son expérience, le médecin appelé par l'assistant ne détecte aucun symptôme anormal autre que des pupilles extrêmement dilatées. Le pouls, la tension artérielle, la respiration étaient normaux. Il ne voyait aucune raison de prescrire de médicament.

Albert Hoffman décrit la fin de son expérience en ces termes : « Lentement, je suis revenu d'un monde étrange et inconnu à une réalité quotidienne rassurante. L'horreur s'est adoucie et a fait place à un sentiment de bonne fortune et de gratitude, puis les perceptions et les pensées normales sont revenues et je suis devenu plus confiant que le danger de folie était définitivement passé. Maintenant, petit à petit, je pouvais commencer à apprécier les couleurs et les jeux de formes sans précédent qui persistait derrière mes yeux fermés. » (31)

Cette auto-expérience a montré que le LSD-25 se comportait comme une substance psychoactive aux propriétés et à la puissance extraordinaires, produisant des effets psychiques profonds à des doses aussi extrêmement faibles.

2. Expérimentation animale

Après la découverte des effets psychiques du LSD par son propre créateur, la molécule fut testée sur l'animal. Les recherches ont été menées principalement par Dr. Aurelio Cerletti du département de pharmacologie du laboratoire Sandoz, dirigé par le Pr Rothlin. (33)

Ces expérimentations n'ont pas permis d'en apprendre davantage sur les altérations mentales causées par le LSD. En effet, les effets sur le psychisme ne sont que très difficilement décelables chez l'animal. Seuls des troubles psychiques relativement lourds, se traduisant par l'altération du comportement des animaux, sont perceptibles. Des quantités sensiblement supérieures à la dose efficace de LSD chez l'homme sont donc nécessaires, même chez les animaux comme les chats, les chiens ou les singes. (33)

Les tests sur la souris ne montrent que des troubles moteurs et des altérations du comportement de léchage. (34)

Chez le chat, on observe, outre des symptômes végétatifs comme le hérissément des poils (piloérection) et la salivation, des indices qui pointent vers l'existence d'hallucinations. Les animaux regardent anxieusement en l'air et, au lieu d'attaquer la souris, le chat la laisse tranquille ou se tiendra même effrayé devant la souris. On pourrait également conclure que le comportement des chiens sous l'influence du LSD implique des hallucinations. Une communauté de chimpanzés en cage réagit de manière très sensible si un membre du groupe a reçu du LSD. Même si aucun changement n'apparaît chez l'animal sous LSD, les autres chimpanzés s'agitent car le chimpanzé sous LSD n'observe plus les lois de son ordre tribal hiérarchique finement coordonné. (35) (36) (37)

Chez l'araignée, des altérations dans la construction de la toile ont été observées. À des doses optimales très faibles, les toiles étaient encore mieux proportionnées et plus exactement construites que normalement : cependant, à des doses plus élevées, les toiles étaient mal et rudimentairement faites. (38) (39)

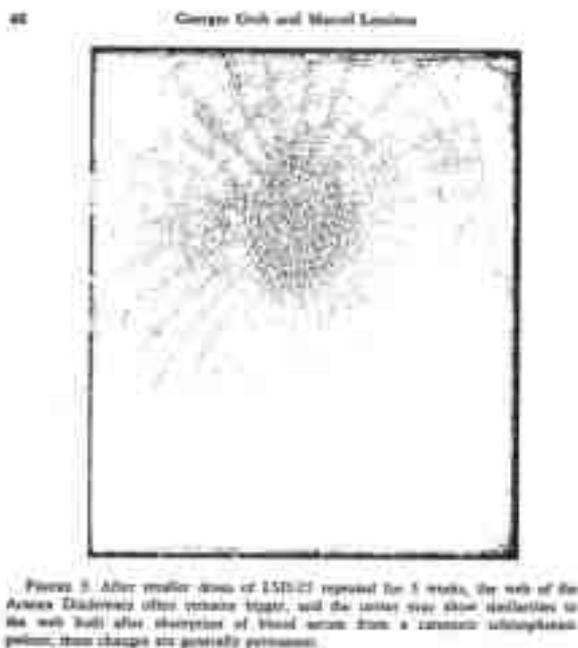


Figure 4 et 5 : altération dans la construction de toile d'araignée après une dose de LSD (38) (39)

Les tests sur des poissons ont montré des postures de nages inhabituelles. (40)

3.Modification chimique du LSD

Lorsqu'un nouveau type de composé actif est découvert dans la recherche pharmaceutique, alors le chimiste tente, par des altérations de sa structure moléculaire, de produire de nouveaux composés avec une activité similaire, peut-être améliorée ou avec d'autres propriétés actives intéressantes.

Peu de temps après la découverte des effets psychiques du LSD, Albert Hoffman produit de nombreux dérivés du LSD, mais aucun n'a démontré les mêmes propriétés hallucinogènes du LSD. (31)

Albert Hoffman a auto-expérimenté les différents stéréoisomères du LSD. L'iso-LSD, le L-LSD et le L-iso-LSD n'ont montré aucun effet psychique jusqu'à une dose de 0,5 mg. (31)

Une substance très proche du LSD, le monoéthylamide de l'acide lysergique (LAE-23), dans laquelle un groupe éthyle est remplacé par un atome d'hydrogène sur le résidu diéthylamide du LSD, s'est avéré être environ dix fois moins psychoactif que le LSD. La drogue montre un effet narcotique important plutôt qu'hallucinogène.

Cet effet narcotique est encore plus prononcé dans l'amide de l'acide lysergique (LA-111), dans lequel les deux groupes éthyle du LSD sont déplacés par des atomes d'hydrogène. (41) (42)

En 1959, l'ergine ou LSA, qui fut synthétisé par Albert Hoffman lors de ses recherches sur l'ergot de seigle, fut découvert comme principe actif naturel de la drogue enthéogène (c'est-à-dire dont les propriétés psychotropes sont utilisées à des fins spirituelles) mexicaine, l'ololiuqui. (43)

Certains résultats de la modification chimique du LSD se sont avérés précieux pour la recherche médicale. Des dérivés du LSD sont faiblement ou pas du tout hallucinogènes et ne présentent pas l'ensemble du spectre du LSD mais seulement certains effets de manière accrue. Le LSD interagit avec les récepteurs de la sérotonine. Or, la sérotonine joue un rôle dans les processus allergiques et également dans le déclenchement de la migraine. Un médicament bloquant les récepteurs de la sérotonine était alors recherché.

Le laboratoire Sandoz rechercha alors des dérivés du LSD sans effets hallucinogènes, mais avec l'activité la plus élevée possible en tant que bloqueurs de la sérotonine. La première substance active de ce type a été trouvée dans le bromo-LSD, qui est devenu connu dans la recherche médicale sous la désignation BOL-148. Au cours de ces recherches sur les antagonistes de la

sérotonine, le Dr Troxler produisit dans la suite des composés encore plus puissants et plus spécifiquement actifs. Le méthysergide entra sur le marché médical en tant que médicament pour le traitement de la migraine, sous le nom de marque "Deseril" ou, dans les pays anglophones, "Sansert". (31) (44)

4. Premiers usages du LSD en psychiatrie

A. Première expérimentation clinique par Werner A. Stoll

Après les tests chez l'animal, Werner A. Stoll, publia les résultats des premiers tests chez l'Homme, à la clinique psychiatrique de l'Université de Zurich, en 1947. (45)

Les tests impliquaient des sujets de recherche en bonne santé ainsi que des patients schizophrènes. Les dosages ne s'élevaient qu'à 0,02 à 0,13 mg, sensiblement inférieurs au 0,25 mg de tartrate de LSD auto-administré par Albert Hoffman. L'état émotionnel pendant l'ivresse liée au LSD était ici principalement euphorique, suggérant que l'expérience négative d'Albert Hoffman était liée au surdosage et la peur de l'issue incertaine. (45)

Cette publication fondamentale a donné une description scientifique de l'ensemble des effets psychiques du LSD. Elle classe alors le nouveau principe actif comme un phantasticum, c'est-à-dire un hallucinogène très puissant. Cette étude suggère une possible application dans la recherche psychiatrique.

B. LSD comme psychotomimétique

Dès 1947, des échantillons de LSD sont envoyés par le laboratoire Sandoz dans différents centres de recherche du monde entier. Les psychiatres voient alors dans le LSD un « psychotomimétique », c'est-à-dire une substance capable d'imiter plus ou moins fidèlement certains aspects de troubles mentaux graves, notamment la schizophrénie. (46)

Le psychiatre Humphry Osmond donne la définition suivante d'un psychotomimétique : « les agents psychotomimétiques sont des substances qui produisent des modifications de la pensée, de la perception, de l'humeur et parfois de la posture, survenant seules ou de concert, sans provoquer ni troubles majeurs du système nerveux autonome ni état de manque addictif et bien

que, en cas de surdosage, désorientation, troubles de la mémoire, stupeur et même narcose puissent survenir, ces réactions ne sont pas caractéristiques ». (47)

L'induction de psychoses expérimentales avait pour objectif de faciliter la découverte de médicaments antipsychotiques : si le médicament neutralise ou limite les effets du LSD, alors son effet antipsychotique est prouvé. En 1950, les premiers neuroleptiques sont découverts. L'effet de la chlorpromazine est alors testé sur des patients ayant consommé du LSD. (48)

Ce modèle est petit à petit remis en question. Dans une étude parue en 1962, Leo Hollister compare les syndromes cliniques induits par le LSD et ceux de la schizophrénie. Il décrit alors des différences majeures entre la drogue et la pathologie : le LSD induit « des effets somatiques et perceptuels et relativement peu de symptômes psychopathologiques (présents chez le) schizophrène ». Les psychoses induites par le LSD sont alors abandonnées dans les années 60. (4)

C. Adjuvant de psychothérapie

C.1. Utilisation de substances pharmacologiques en psychothérapie

Au début du 20^{ème} siècle, le médecin alsacien Hippolyte Bernheim popularise l'utilisation de l'hypnose au cours de psychothérapies. (49)

L'usage de substances pharmacologiques dans le cadre d'une psychothérapie est alors très vite expérimenté. L'éther, le chloroforme ou encore le haschisch étaient testés dans le but d'induire et d'approfondir les états hypnotiques. (50)

Dans les années 20 et 30, les médecins expérimentent des doses sous-narcotiques de barbituriques dans le cadre de psychothérapeutiques assistées par l'hypnose et de séance de psychanalyse. De nombreux patients ne cessent de parler dans la phase de récupération de la narcose aux barbituriques et partagent alors des détails intimes de leurs vies. Une procédure connue sous le nom de "narcoanalyse" a utilisé cet état d'excitation induit par les barbituriques pour rappeler des expériences et des conflits oubliés et refoulés. Cette procédure a notamment été utilisée dans le traitement des névroses traumatiques de guerre. (51)

Bien que les actions et l'utilisation thérapeutique des drogues hallucinogènes aient été mondialement connues depuis des millénaires, leur investigation scientifique n'a débuté qu'au 20ème siècle. (1) En 1931, le psychanalyste italien Baroni fut le premier à utiliser un mélange de la mescaline et des graines de *Datura stramonium* comme adjuvants dans les psychanalyses. (52)

C.2. Utilisation du LSD en psychothérapie

Néanmoins, ce sont principalement les premières expériences cliniques sur le LSD qui ont mis en évidence le potentiel en psychothérapie de l'expérience hallucinogène. Les travaux de Stoll décrivant les effets cliniques du LSD ont fait sensation parmi les psychothérapeutes et ont conduit aux premières tentatives d'utilisation des hallucinogènes comme adjuvants en psychothérapie. (53)

Deux procédures psychothérapeutiques vont alors être mises en œuvre (53) :

- La thérapie psycholytique, surtout en Europe, consistant à prescrire des petites doses, durant plusieurs séances successives et à intervalle régulier.
- La thérapie psychédélique, surtout en Amérique du Nord, consiste à prescrire une seule dose importante afin d'induire une expérience intense, parfois mystique.

	Méthode psycholytique	Méthode psychédélique
Principe	Utilisation de faibles doses de LSD (30-200 µg), de psilocybine (3-18 mg) et de LE-25 (30-80 mg), produisant des images de rêve symboliques.	Fortes doses de LSD (300-800 µg) conduisant à des expériences dites cosmiques-mystiques. Des sentiments d'unité, de joie extatique et d'intuitions existentielles profondes sont atteints.
Nombre de séances	Nombreuses séances nécessaires (10-50).	Une à trois expériences « bouleversantes »
Processus thérapeutique	Discussion analytique sur l'expérience dans des séances individuelles ou de groupe. Comparaison avec la réalité et tentative d'adaptation des expériences à la vie de tous les jours.	Préparation quasi religieuse très suggestive. Utilisation d'un environnement et d'une musique spécifiques pour structurer les expériences. Pas d'interprétation psychodynamique. Utilisation de l'expérience "psychédélique" pour la motivation du changement d'attitude et de personnalité.
Objectif	Guérison par restructuration de la personnalité dans un processus de maturation et relâchement des liens parentaux infantiles. Meilleure harmonie avec soi et avec les autres	Guérison symptomatique, changement de comportement et meilleur ajustement social déclenchés par des expériences existentielles de type conversion et une meilleure compréhension de soi.
Indication	La plupart des formes de névroses, cas psychosomatiques, psychopathes, névroses sexuelles.	Indications : Alcoolisme, névroses, cancéreux en phase terminale.

Tableau 1 : principales caractéristiques des deux approches classiques de l'utilisation des hallucinogènes en psychothérapie (modifié de Leuner 1967) (54)

C.2.1 La méthode psycholytique

Plusieurs travaux sont à l'origine de la "méthode psycholytique" :

- En 1953, Sandison et ses collègues ont décrit une réémergence abréactive (qui provoque une réaction émotive par laquelle le malade se libère, par des gestes ou des mots, de tendances refoulées dans le subconscient ou d'obsessions résultant d'un choc affectif ancien) de souvenirs passés qui conduisent à une amélioration significative de l'état des patients névrosés après une seule administration de LSD. (55)

- Vers 1950, Leuner a développé une technique de rêve éveillé en psychothérapie (aujourd'hui établie sous le nom « d'imagerie affective guidée »). Cette technique d'hypnose sous de petites doses d'hallucinogènes fait émerger des images plus intenses chez le patient et peuvent alors être interprétées par le psychothérapeute. (56)

La méthode psycholytique vise à réactiver des souvenirs inconscients et des conflits refoulés avec de faibles doses d'hallucinogènes. La posologie est adaptée pour que le patient soit dans un état onirique mais toujours conscient. Il se souvient de son expérience et peut communiquer avec le thérapeute. Le patient est invité à s'abandonner sans réserve aux impressions et aux visions qui apparaissent. Les remarques du patient sont enregistrées. En plus d'une discussion immédiatement après la séance, les expériences induites sont interprétées et travaillées dans des séances sans drogue entre les séances hallucinogènes. Par conséquent, les expériences induites par la drogue ne jouent qu'un rôle de soutien dans les traitements psychanalytiques. En règle générale, ces séances s'étendent sur des mois, voire des années. Entre 10 et 50 séances psycholytiques sont menées. (53)

Au cours des années 60, la psycholyse était régulièrement pratiquée dans 18 centres de traitement européens. En 1965, la Société médicale européenne de thérapie psycholytique a été fondée pour coordonner la recherche. Entre 1953 et 1968 plus de 7000 patients ont été traités avec cette méthode. (57)

C.2.2 La méthode psychédélique

Cette procédure a diverses origines :

- En 1950, partant du constat que de nombreux alcooliques restent abstinents après les expériences traumatisantes d'un *delirium tremens*, Hoffer et Osmond veulent produire un *delirium tremens* avec de fortes doses de LSD (200 µg) induisant l'abstinence. L'idée suivante émerge alors : ces doses élevées de LSD induisent une conscience de soi plus profonde et des expériences mystico-religieuses qui pourraient avoir un effet thérapeutique durable. (58)
- Dans des publications ethnographiques, des rapports ont été présentés sur l'administration rituelle de certaines plantes hallucinogènes. Le Peyotl contenant de la mescaline est utilisé dans des cultes chamaniques au Mexique. L'ayahuasca est un breuvage hallucinogène utilisé par les indigènes d'Amérique du Sud ; de la *N,N*-diméthyltryptamine (DMT) et des inhibiteurs de monoamine oxydase sont présents dans cette mixture de plantes. Ces plantes sont utilisées pour leurs supposés pouvoirs guérisseurs par les chamanes. (59) (60)
- Dans les années 60, Kast a mené une étude comparative sur l'action analgésique du LSD sur des patients cancéreux en phase terminale. Il a mesuré une diminution de la douleur ainsi qu'une attitude plus détendue face à la mort chez les sujets traités au LSD. Ces personnes ont rapporté avoir expérimenté une meilleure connaissance de soi et de la situation ainsi qu'une conscience religieuse élevée et donc un changement du rapport avec la mort. (61) (62)

La méthode psychédélique se développe à la suite de ces premières expériences. Dans cette procédure, l'expérience mystico-religieuse est au fondement de l'action thérapeutique. Elle demande une préparation minutieuse du patient quasi-religieuse, des doses plus élevées (200-400 µg), un environnement spécifique et de la musique pour favoriser l'émergence d'intuitions profondes et d'expériences religieuses. (63)

Le traitement psychédélique a encore été optimisé dans les années 60 et aboutit aux « Spring Grove experiments ». Cette série d'études sur le LSD se déroula dans les centres du Spring Grove Hospital et au Maryland Psychiatric Research Center aux Etats-Unis. D'abord utilisé pour étudier la schizophrénie, le LSD fut testé pour d'autres pathologies. Au total, plus de 2500

alcooliques, toxicomanes et des patients névrosés ont été traités entre 1957 et 1973 par des séances psychédéliques.

Bien que les études montrent des résultats enthousiastes, cette série d'études fut critiquée pour son manque de méthodologie. Aucun groupe placebo n'a été créé. L'avantage thérapeutique du LSD ne fut pas prouvé car les améliorations sur l'état des patients pourraient s'expliquer par des effets psychologiques. (64)

Une combinaison des méthodes psycholytiques et psychédéliques a d'abord été suggérée par Alnaes et Grof. Cette approche "psychédélytique" intègre à la fois les expériences transformationnelles intenses des individus psychédéliques à haute dose et le traitement du matériel psychodynamique dans des séances psycholytiques à faible dose. (65) (5)

5. Critique des études sur les effets bénéfiques du LSD

Les thérapies psychédéliques furent vivement critiquées avec l'avènement des essais randomisés en double aveugle. La méthodologie scientifique se normalisant, les résultats obtenus par les méthodes psychédéliques ne répondirent pas aux exigences des tests en double aveugle. Elles sont, dans la plupart des cas, sujettes à de graves erreurs méthodologiques. (64) (66)

A. Le placebo

En effet, le patient est capable de distinguer le LSD du placebo à partir de 20 mg (une dose moyenne étant de 100 mg) à cause des propriétés psychotropes très fortes de cette molécule. Il était alors très difficile de mettre au point un placebo imitant les propriétés du LSD pour la même durée d'effet. (64)

Diverses méthodes ont été utilisées pour établir une méthode en double-aveugle. Pour que le patient ne sache pas différencier le LSD du placebo, des volontaires n'ayant jamais consommé d'hallucinogènes furent recrutés. Des placebos actifs comme la niacine, l'éphédrine, le méthylphénidate ou de très faibles doses de psychédéliques furent utilisés. (67)

En 1964, une étude sur 30 patients alcooliques montre que les effets spectaculaires du LSD ne sont pas observés dans des conditions méthodologiques plus strictes. (68)

En 2006, Griffith *et coll.* décrivent comment les encadrants les plus expérimentés de l'essai sont capables de différencier les patients sous LSD, psilocybine ou placebo avec un taux d'erreur de 17%. Cette étude montre la difficulté de respecter le double-aveugle. (69)

B. Facteurs extérieurs, mindset and settings

Lors d'une administration de LSD, de nombreux facteurs extérieurs peuvent influencer les résultats de l'étude, tels que : la personnalité du patient, son état d'esprit et son humeur lors de la prise, son expérience par rapport aux drogues, ses attentes et les variables sociales et environnementales.

Ces facteurs extérieurs exercent une influence importante sur l'expérience hallucinogène. (69)

En 1968, Sidney Cohen, pharmacien et psychiatre américain, directeur du NIMH (National Institute of Mental Health) s'autoadministra une dose de LSD. Il devient par la suite un chercheur reconnu dans le domaine. Il mettra en lumière l'importance de l'environnement et de l'état d'esprit lors de la prise de LSD. (70) (71)

Ce concept sera nommé « set and setting » (ou « « mindset and settings ») et popularisé par Timothy Leary, psychologue américain défenseur des drogues psychédéliques, dans les années 60. (71)

L'idée est de minimiser les risques lors de la prise de drogue psychédélique en consommant la drogue (72) :

- dans un état d'esprit positif (cela correspond au « set ») et non pas dans un contexte de peur ou d'angoisse.
- et dans un environnement physique et social adapté et rassurant accompagné de personnes de confiance (le « setting »).

Néanmoins, le respect du mindset and settings ne garantit pas l'absence de réaction indésirable de type « badtrip » qui se caractérise par une angoisse très forte. (73)

Toutefois, il permet de maximiser la probabilité de l'éviter ; ce concept est toujours appliqué aujourd'hui dans le cadre de la réduction des risques. (74)

Les premières recherches sur le LSD ont négligé le mindset and settings. Les méthodes, les populations et les paramètres différents dans chaque étude peuvent expliquer leurs conclusions contradictoires. (71)

La littérature des années 1950 regorge d'incohérence quant aux effets du LSD et à la manière de la classifier.

Le LSD est alors décrit comme :

- Responsable d'un retard de la pensée (75)
- Un agent anxiogène (76),
- Responsable d'un sentiment de plénitude (77),
- Un initiateur de psychose (78)
- Ou encore comme un stimulant cognitif (79).

Ces contradictions frappantes s'expliquent par les conditions différentes utilisées par les chercheurs mais aussi par les objectifs divergents de chaque recherche : le LSD est testé tantôt comme aide à la psychothérapie, tantôt comme inducteur de psychoses ou encore comme un moyen d'améliorer la créativité ou la spiritualité. (72)

Ces différences de perspectives expliquent les nombreux et différents noms suggérés pour ces molécules, tels que

- Les hallucinogènes (produisant des hallucinations),
- Les psychotomimétiques (imitant la psychose),
- Les mysticomimétiques (imitant les états mystiques),
- Les psychédéliques (du grec *psychē* « âme » et *dēloun* « rendre visible, montrer » ; substances psychoactives puissantes qui altèrent la perception et l'humeur et affectent de nombreux processus cognitifs), (42)
- Les psychodysleptiques (perturbateurs de l'esprit)
- Les onirogènes (produisant des rêves). (72)

La grande influence des conditions psychologiques lors de l'administration distingue les psychédéliques des autres drogues. La recherche sur le LSD développe donc de nouvelles structures et méthodes pour optimiser la qualité des résultats cliniques. (80)

5. Abandon de la recherche sur le LSD

Cependant, la poursuite du développement a été de plus en plus éclipsée par l'agitation sociale des années 60.

En 1960, le groupe de psychologues composé des professeurs Leary, Metzner et Alpert commence le « Harvard Psylocybin Project ». (81) Le projet commence avec des expériences psychédéliques conduites de manière scientifique, mais à partir de 1964, ils commencent à promouvoir les substances psychédéliques pour « l'illumination de l'esprit humain » et comme un moyen de se libérer de la conscience de soi et de la vision du monde matérialiste occidentale. (82)

Leur promotion des hallucinogènes pour " l'expansion de la conscience " coïncide avec le mouvement de protestation hippie des jeunes des pays occidentaux industrialisés contre les normes, les valeurs existantes, selon eux dépassées, et des injustices sociales spécifiques. Dans le cadre de ce mouvement international, l'usage récréatif de substances psychédéliques devient un phénomène de masse. Les complications qui peuvent découler de la prise de ces substances dans des conditions non contrôlées se sont propagées : « bad-trip » ou « horror-trip », accidents, déclenchements de psychoses latentes, suicides, paranoïa etc... (83)

La mauvaise presse résultant de ces facteurs a conduit à un recul brutal de la recherche scientifique sur les psychédéliques. (84)

En 1966, les substances hallucinogènes ont été interdites légalement en Amérique ; peu de temps après, les pays européens ont emboîté le pas. Vers la fin des années 60, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a lancé un projet de loi pour une interdiction mondiale de ces substances. (85)

Par la suite, l'application thérapeutique de ces substances par des médecins formés a été pratiquement totalement interdite. Ainsi, aux Etats-Unis et en Europe, l'arrêt des thérapies a été imposé sur des centaines de patients. Les recherches se sont arrêtées brutalement malgré un nombre important d'études sur les psychédéliques. (86) (87)

6. Renouveau de la recherche sur le LSD

Les recherches sur le potentiel thérapeutique du LSD et des substances psychédéliques ont connu un renouveau dès les années 90. Durant cette décennie, la recherche sur les hallucinogènes fut autorisée aux États-Unis (88), en Allemagne (89), et en Russie (90).

En 1985, la Société Suisse des Médecins pour la Thérapie Psycholytique (SAEPT) a été fondée. En 1988, l'Office fédéral suisse de la santé publique leur donna une autorisation spéciale pour reprendre la recherche avec le LSD. Les recherches se sont poursuivies en Suisse jusqu'en 1993, date à laquelle toute recherche sur les psychédéliques a de nouveau été interdite. (91) (92)

Également en 1985, le Collège européen pour l'étude de la conscience (ECSC) a été créé. Il réunit la plupart des chercheurs européens dans le domaine des états modifiés de conscience et travaille également à l'application médicale des hallucinogènes. (93)

Aux États-Unis, en 1986, suite à l'interdiction du 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) qui était auparavant utilisée par les psychothérapeutes, la protestation s'est élevée et a conduit à la création de l'Association multidisciplinaire pour les études psychédéliques (MAPS). L'organisation à but non lucratif s'est donnée pour mission de diffuser des informations impartiales sur le potentiel thérapeutique des substances psychédéliques et d'apporter un soutien financier aux projets de recherche de ce type. (94)

Au cours de la dernière décennie, une nouvelle génération de chercheurs commence à examiner les utilisations bénéfiques du LSD pour découvrir des traitements prometteurs dans la dépression, les céphalées en grappe et d'autres maladies mentales. L'usage du LSD est associé à un taux de mortalité extrêmement faible et produit peu de dépendance physique, ce qui le rend particulièrement intéressant pour de potentielles applications thérapeutiques. Au-delà de l'histoire tourmentée du LSD et de l'imaginaire collectif négatif, un réel espoir renaît pour soigner des maladies psychiatriques pour lesquelles les traitements actuels sont limités.

D. Pharmacologie du diéthyllysergamide

1. Aperçu sur la sérotonine

La sérotonine (ou de son nom chimique 5-hydroxytryptamine ou 5-HT) est produite par environ mille neurones pour la plupart provenant des noyaux du raphé. Ceux-ci innervent jusqu'à 500 000 autres neurones, localisés en majorité dans le *locus coeruleus*, qui contrôlent la libération de noradrénaline, régulateur du système nerveux sympathique.

Des neurones du *locus coeruleus* se projettent également dans le cervelet, le thalamus, l'hypothalamus, le cortex cérébral et l'hippocampe. (95) (96)

Les neurones des noyaux du raphé se projettent dans le tronc cérébral et dans le cerveau. Il a été suggéré que les neurones de cette région du cerveau pourraient inhiber le surplus de sensations, protégeant ainsi le cerveau d'une surcharge sensorielle. Le *locus coeruleus* et les noyaux du raphé innervent pratiquement toutes les parties du cerveau ; ainsi la sérotonine peut activer de grandes parties du cerveau à partir d'une petite zone d'origine. (96)

La sérotonine est impliquée dans bon nombre de processus physiologiques : contrôle de la sensation, régulation du sommeil, de l'attention et de l'humeur. Le récepteur 5-HT_{2A} est également central dans la reconnaissance faciale. (97)

Le dysfonctionnement des concentrations centrales en sérotonine est notamment impliqué dans certaines pathologies mentales tels que l'anxiété ou la dépression. (98) (99)

Dans ces troubles psychiatriques, l'expression accrue de l'enzyme 2,3-dioxygénase (IDO) induit une augmentation du catabolisme du tryptophane en kynurénine et diminue ainsi la concentration centrale de sérotonine disponible. (100)

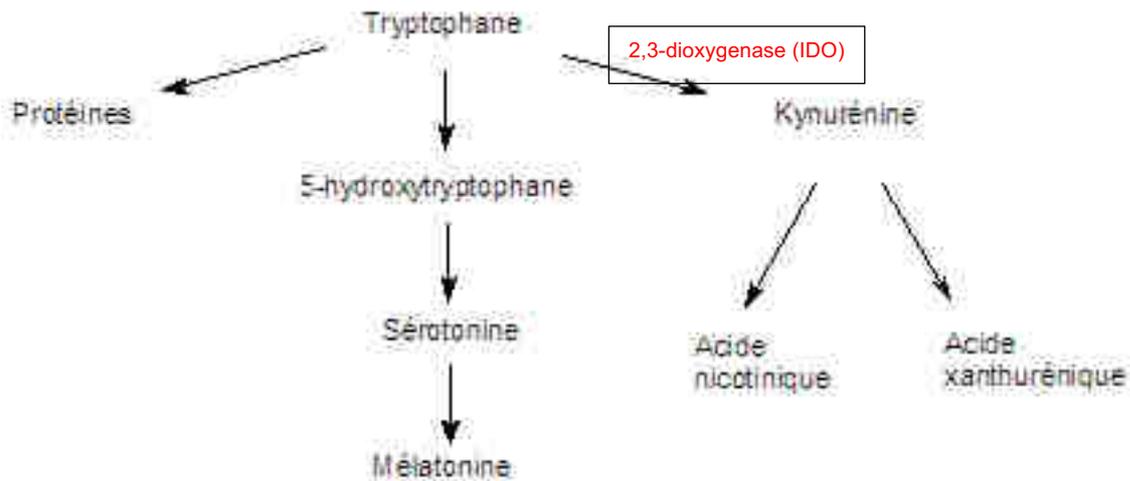


Figure 6 : métabolisme du tryptophane et rôle de l'enzyme 2,3-dioxygénase (IDO)

Récepteurs	Type	Mécanisme	Potentiel	Sous-type et quelques fonctions biologiques
5HT-1	RCPG – Gi	Inhibition de la production d'AMPc	Inhibiteur	5HT _{1A} : Addiction, agression, anxiété, comportement sexuel, fonction cardiovasculaire, mémoire, humeur, mydriase, sommeil, sociabilité, vasoconstriction ... 5HT _{1B} : Addiction, agression, anxiété, apprentissage, locomotion, mémoire, humeur, comportement sexuel, vasoconstriction 5HT _{1D} : Anxiété, locomotion, vasoconstriction 5HT _{1E} 5HT _{1F} : vasoconstriction
5HT-2	RCPG - Gq	Augmentation de la production d'IP3 et de DAG	Excitateur	5HT _{2A} : addiction, anxiété, appétit, imagination, apprentissage, cognition, mémoire, humeur, perception, comportement sexuel, sommeil, régulation thermique, vasoconstriction 5HT _{2B} : anxiété, fonction cardiovasculaire, digestion, sommeil, vasoconstriction 5HT _{2c} : Addiction, anxiété, appétit, motilité gastro-intestinale, locomotion, humeur, érection du pénis, comportement sexuel, sommeil, régulation thermique, vasoconstriction
5HT-3	Récepteur inotrope – cation sélectif	Dépolarisation de la membrane plasmique	Excitateur	5HT ₃ : Addiction, anxiété, vomissements, motilité gastro-intestinale, apprentissage, mémoire, nausée
5HT-4	RCPG - Gs	Augmentation de la production d'AMPc	Excitateur	5HT ₄ : Anxiété, appétit, motilité gastro-intestinale, apprentissage, mémoire, humeur, respiration
5HT-5	RCPG - Gi	Inhibition de la production d'AMPc	Inhibiteur	5HT _{5A} : Locomotion, sommeil
5HT-6	RCPG - Gs	Augmentation de la production d'AMPc	Excitateur	5HT ₆ : Anxiété, cognition, apprentissage, mémoire, humeur
5HT-7	RCPG - Gs	Augmentation de la production d'AMPc	Excitateur	5HT ₇ : Anxiété, mémoire, humeur, respiration, sommeil, régulation thermique, vasoconstriction

Tableau 2 : Présentation des différents récepteurs de la sérotonine. Adapté de Rickli and al (101)

2. Le 5HT_{2A}R, récepteur du LSD et son influence sur les systèmes dopaminergique et glutaminergique

Le mécanisme d'action exact du LSD reste encore à explorer. Le LSD se lie à de nombreux récepteurs, notamment les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} 5-HT_{2C}, les récepteurs dopaminergiques D₂ et les récepteurs adrénergiques α_2 . (102) (12)

C'est le récepteur 5-HT_{2A}, dont le LSD est un agoniste partiel, qui est responsable des propriétés psychotropes et hallucinogènes du LSD. Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C} jouent un rôle de modulateur de l'action du récepteur 5-HT_{2A}. (46)

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont principalement exprimés dans l'ensemble du cortex sur les dendrites des neurones pyramidaux glutamatergiques et des interneurons GABAergiques dans tout le cortex, en particulier dans la couche V des lobes frontal, pariétal, temporal et occipital. On trouve une expression moindre des récepteurs 5-HT_{2A} dans l'hippocampe, l'amygdale, le noyau accumbens, le striatum et l'hypothalamus. (103)

Les récepteur 5-HT_{2A}, exprimés dans la couche V des neurones pyramidaux sont impliqués dans l'intégration d'informations. (104)

Une étude de 2010 suggère que les récepteurs 5-HT_{2A} du cortex temporal inféro-latéral sont responsables des hallucinations visuelles. (105)

L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} régule la transmission dopaminergique et glutamatergique.

A. Influence du LSD sur la neurotransmission dopaminergique

Les récepteurs 5HT_{2A} modulent la neurotransmission dopaminergique au niveau des systèmes :

- mésocorticolimbique (aire tegmentale ventrale => noyau accumbens, striatum ventral, l'amygdale, l'hippocampe => le cortex préfrontal), impliqué dans le système de récompense et la motivation.
- et nigrostriatal (substance noire=> striatum dorsal), impliqué dans l'initiation des mouvements volontaires. Ce système dysfonctionne dans la maladie de Parkinson.

Ces deux systèmes dysfonctionnent notamment dans la schizophrénie. (106) (107)

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont présents sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire. L'activation de ces récepteurs stimule la libération de dopamine. (108)

Les récepteurs 5HT_{2A} du cortex préfrontal activent également la libération de dopamine au niveau de l'aire tegmentale ventrale. (109)

B. Influence du LSD sur la neurotransmission glutamatergique

Le glutamate est un neurotransmetteur largement distribué au niveau cortical et subcortical. Il active les récepteurs ionotropes NMDAR, AMPAR et Kainate et les récepteurs métabotropes glutamatergiques (mGluR). (110)

L'activation du récepteur 5HT_{2A} améliore le fonctionnement des récepteurs de type NMDA contenant la sous-unité GluN2A via la kinase Src au niveau des dendrites. (111)

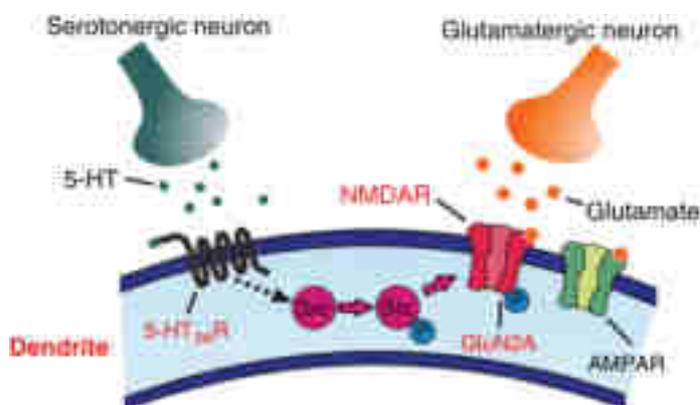


Figure 7 : Les récepteurs 5-HT_{2A} améliorent la fonction des NMDAR contenant la sous-unité GluN2A via la kinase Src dans les dendrites des motoneurones (111)

L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} par le LSD entraîne une augmentation de la neurotransmission du glutamate dans le cortex préfrontal. L'activité du glutamate ainsi augmentée dans le cortex frontal module l'activité dans les zones sous-corticales et altèrent ainsi le traitement des informations sensorielles et cognitives. (112)

Contrairement autres hallucinogènes sérotoninergiques, le LSD se lie également à de très faibles concentrations aux récepteurs dopaminergiques et adrénergiques. (12)

Le LSD interagit de manière agoniste et antagoniste avec les récepteurs centraux de la dopamine D1 et D2. Il n'est pas établi comment ces changements sont impliqués dans les effets psychoactifs du LSD, mais l'activation du récepteur 5HT_{2A} entraîne une augmentation de la libération de la dopamine. (113) (114)

Concernant l'agonisme du LSD au récepteur adrénergique alpha2, son effet est encore incertain chez l'homme. Chez le rat, l'administration de LSD et d'un inhibiteur des récepteurs alpha2 n'a ni inhibé l'effet du LSD, ni induit de changement notable par rapport à une administration unique de LSD. Depuis 1995, le lien entre LSD et récepteur adrénergique n'a pas été élucidé. (115)

3. Effets physiologiques du LSD

Selon la dose, les effets psychotropes du LSD peuvent durer entre 6 et 12 heures. (116)

Après délai compris entre 30 minutes et une heure, le LSD entraîne d'abord des effets physiologiques de type mydriase et hyperthermie. (117)

Les sens sont ensuite altérés : troubles visuels, mouvement des objets ou apparitions de formes géométriques et colorées. Des synesthésies sont très souvent expérimentées, où des sens s'associent entre eux (la personne dit « voir la musique » ou « entendre les couleurs »). (118)

Le LSD altère l'état de conscience. Il entraîne notamment une euphorie, une capacité accrue d'introspection et des hallucinations. Une dose modérée (75 à 150 µg p.o.) de LSD suffit à modifier considérablement l'état de conscience. (1)

Les consommateurs de LSD peuvent expérimenter le phénomène dit de dissolution de l'égo. Il s'agit d'un état où le sentiment d'être une conscience ou un « moi » distinct du reste du monde a diminué ou s'est complètement dissous. Cette expérience peut être vécue de manière positive ou au contraire induire un état de panique. (119)

Apparaissant le plus souvent dans des situations non-contrôlées, les badtrips sont des expériences angoissantes caractérisées par de l'anxiété, des hallucinations traumatisantes ou encore des révélations terrifiantes. À l'inverse, il a été démontré que dans des conditions contrôlées et de soutien, l'expérience du LSD peut avoir des effets positifs durables sur l'attitude et la personnalité. (120) (121)

Concernant les effets périphériques du LSD, le système sympathique et parasympathique semblent être tous deux activés.

Mydriase, hypertension, tachycardie ou hyperthermie sont percevables et suggèrent une activation du système sympathique. D'autres symptômes évoquent une stimulation parasympathique : transpiration excessive et hypersalivation sont fréquentes, des nausées peuvent survenir, les vomissements sont exceptionnels.

L'activation du système sympathique prédomine habituellement, bien que les symptômes varient énormément entre les différents sujets. (1)

Des céphalées passagères ont parfois été rapportées. (122)

4. Pharmacocinétique

En 2017, Dolder *et coll.* analyse les profils pharmacocinétiques après une administration de 100 et 200 µg de LSD chez 24 et 16 sujets, respectivement. La mesure des concentrations plasmatiques ont permis d'établir les données suivantes : la demi-vie du LSD était de 2,6 h, avec une Cmax de 1,3 et 3,1 ng/mL, et un Tmax de 1,4 et 1,5 h, respectivement, pour les doses de 100 et 200 µg. (123)

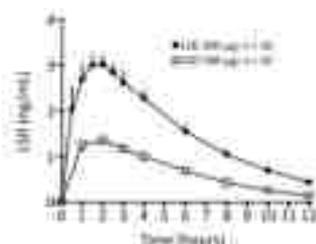


Figure 8 : concentration en LSD du plasma sanguin après une dose per os de 100 et 200 µg de LSD sur des volontaires sains

Adapté de Dolder, 2017 (123) par Nichols (193)

A. Absorption

Le LSD est complètement absorbé dans le tube digestif après une ingestion orale. (15)

Après 100–250 µg de LSD p.o., les effets psychologiques et sympathomimétiques persistent pendant 30–45 min, atteignant leur maximum après 1,5–2,5 h. (124)

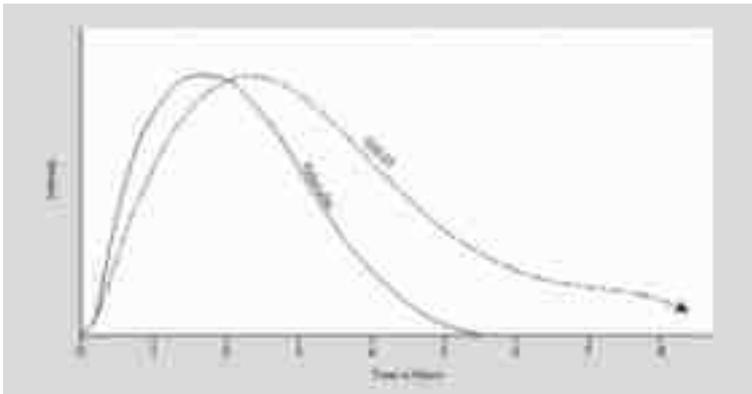


Figure 9 : évolution des effets cliniques du LSD p.o. par rapport à la psilocybine (1)

Par ailleurs, la consommation de LSD à jeun entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées que lorsqu'il est consommé après un repas. (125)

La voie d'administration ne provoque aucune modification des effets psychologiques du LSD. (126)

B. Distribution

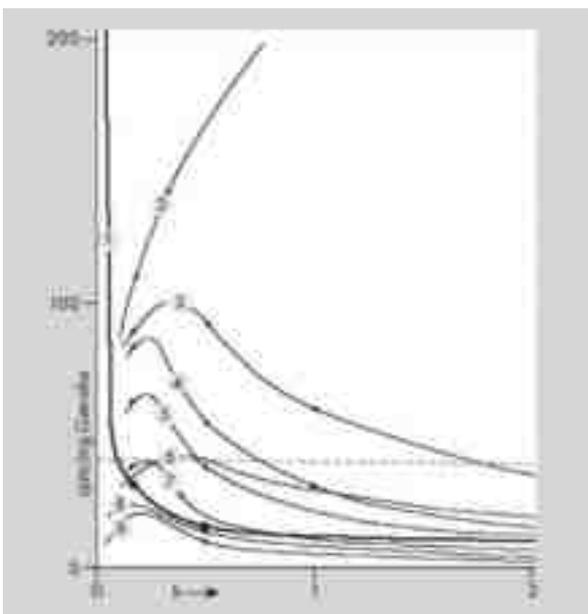


Figure 10 : Distribution et excrétion du ¹⁴C-LSD chez la souris (1) :

1 = sang ;

2 = duodénum ;

3 = foie ;

4 = reins et glandes surrénales ;

5 = poumon, rate et pancréas ;

6 = viscères ;

7 = cœur ;

8 = muscle, peau ;

9 = cerveau

Chez la souris, le [14C]-LSD (50 µg i.v.) est éliminé en quelques minutes du sang et se retrouve en 10 min dans presque tous les organes.

Dans le duodénum, l'activité atteint un maximum (avec 50 % de radioactivité) au bout de 2 h. Le [14C]-LSD est ensuite transporté dans le chyme par le tube digestif et atteint un maximum dans le côlon après environ 3 h. Le tube digestif contient 70 à 80 % de la radioactivité 3 à 12 h après l'ingestion. (127)

La plus grande quantité de [14C]-LSD a été trouvée dans le foie, où elle a lentement disparu au cours des 12 premières heures, ce qui indique un cercle entérohépatique important. (128)

Dans le cerveau de rat, une concentration de LSD beaucoup plus faible est trouvée par rapport aux niveaux de plasma sanguin. Le [14C]-LSD disparaît du cerveau de rat beaucoup plus rapidement que du plasma sanguin. (129)

D'autres chercheurs ont trouvé de grandes quantités de LSD radiomarqué dans l'hypophyse de rats (500 µg/kg i.v.), ainsi que de singes (0,5 à 2 mg/kg i.v.). (130) (131)

Chez les chats (1 mg/kg i.v. LSD), les concentrations les plus élevées ont été détectées dans la vésicule biliaire et le plasma sanguin. Des concentrations plus faibles ont été trouvées dans les poumons, le foie, le cerveau, le tube digestif, la rate et les muscles, les concentrations les plus faibles étant trouvées dans les tissus adipeux. (132) (133)

La présence de quantités considérables de la drogue dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien (LCR) des rats et des chats indique que le LSD peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique. (133)

Une étude sur 27 participants sains a montré les paramètres suivants : le LSD a une concentration maximale moyenne de 1,7 (de 1,0 à 2,9) ng/mL et un t_{max} moyen de 1,7 (de 1,0 à 3,4) heures après l'administration du médicament. La demi-vie plasmatique (t_{1/2}) était de 3,6 (2,4–7,3) heures. L'ASC_∞ était de 13 (7,1–28) ng·h/mL. Aucune différence dans ces paramètres pharmacocinétiques n'a été trouvée entre les sujets masculins et féminins. Les effets subjectifs du LSD ont duré en moyenne pendant 8,5 ± 2,0 heures (intervalle : 5,3–12,8 h) et les effets maximaux ont été atteints 2,5 ± 0,6 heures (intervalle 1,6–4,3 h) après l'administration du médicament. (134)

C. Métabolisation et élimination

Le métabolisme du LSD varie énormément d'une espèce à l'autre.

La demi-vie du LSD chez la souris (2 mg/kg i.p.) est de 7 min, 130 min chez le chat (0,2 mg/kg i.v.) et 100 min chez le singe (*M. mulatta*) (0,2 mg/kg i.v.). (133)

La demi-vie du LSD chez l'homme est de 175 min. (134)

Chez l'homme, le LSD est métabolisé rapidement en métabolites dont la structure chimique est similaire (135) (136):

- LAE
- Nor-LSD
- 13 ou 14-Hydroxy-LSD glucuronide
- LEO (ethyl-2-hydroxyethylamide)
- 2-oxo-3-hydroxy-LSD
- 2-oxo-LSD

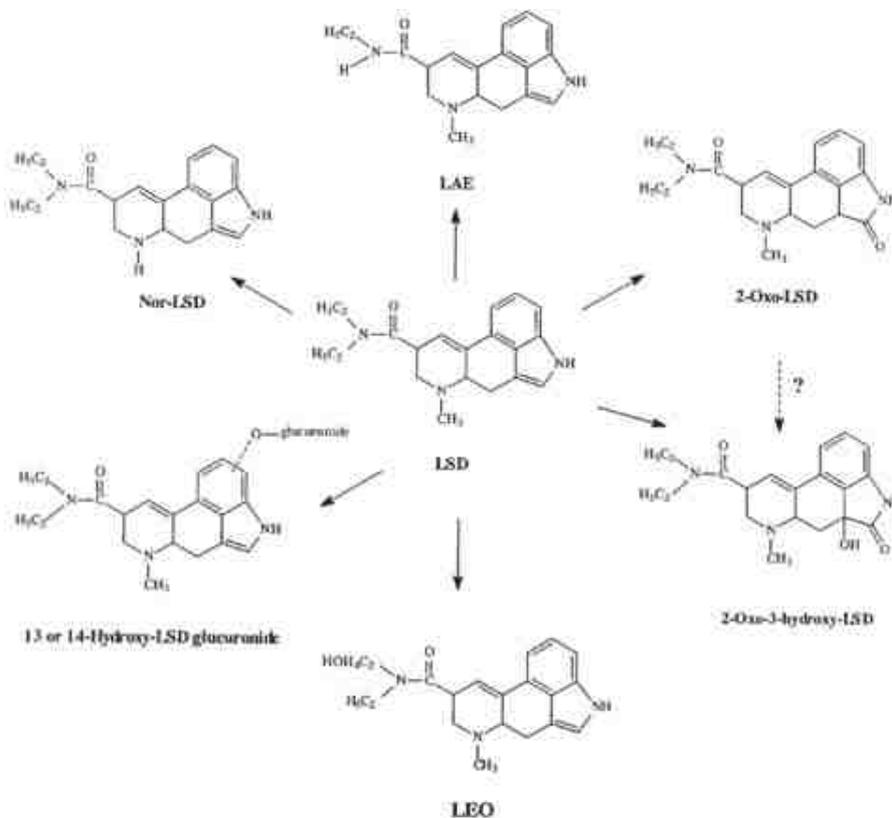


Figure 11 : Les différents métabolites du LSD, adapté Canezin (137)

Le LSD est métabolisé chez l'homme par certaines enzymes hépatiques microsomaux dépendantes du NADH en 2-oxy-LSD inactif et 2-oxo-3-hydroxy LSD, détectables dans l'urine par spectroscopie infrarouge. (138) (139)

Le principal métabolite dans l'urine est le 2-oxy-3-hydroxy-LSD (qui n'a pas pu être détecté dans le plasma sanguin). (1)

La détermination des concentrations urinaires de LSD après une dose unique (200 µg p.o.) chez l'homme montre que le taux d'excrétion de LSD atteint un maximum environ 4 à 6 h après l'administration. La demi-vie d'élimination du LSD est de 3,6 h. Le LSD et ses métabolites seraient détectables dans l'urine jusqu'à 4 jours après l'ingestion. (140)

En utilisant un test de dépistage par radioimmunosoréaction (RIA) (seuil à 0,1 ng/mL), la limite de détection pour 100 µg de LSD p.o. est généralement d'environ 30 h. Chaque doublement de la quantité initiale ajoutera environ 5 h. (141)

Le LSD ou ses métabolites à réaction croisée étaient détectables pendant des périodes de 34 à 120 h à des concentrations de 2 à 28 µg/L dans l'urine (n = 7, 300 µg de LSD p.o.). (142)

5. Pharmacodynamie

A. Distribution régionale dans le tissu cérébral

Après administration d'une forte dose de LSD chez la souris (8,12 mg/kg i.p.), le LSD se retrouve en grande concentration au niveau de l'hippocampe et, par ordre décroissant, dans les ganglions de la base, la substance grise périventriculaire et le cortex frontopariétal. (143)

30 minutes après l'administration de 2mg/kg de LSD chez des singes écureuil (*Saimiri sciurcus*), le LSD a été retrouvé en concentration élevée au niveau de l'hypophyse et de l'épiphyse (sept à huit fois plus élevées que dans le cortex), dans le système limbique (deux à trois fois plus élevées que dans le cortex), dans les zones visuelles et auditives, l'hypothalamus, le système extrapyramidal et le thalamus. Le tronc cérébral contenait des concentrations de LSD similaires à celles du cortex. Le LSD était également réparti entre la matière blanche et la matière grise. (144)

B. Effet neurophysiologique

B.1. Effet sur le réseau mode par défaut

Le réseau de mode par défaut (DMN pour Default Mode Network en anglais) est un ensemble de régions cérébrales distribuées dans le cortex pariétal, temporal et frontal. Ce réseau est impliqué dans la conscience et la perception de soi mais aussi dans la mémoire autobiographique et dans la distraction. Il est actif lorsque l'individu est en état de repos et s'inactive lorsqu'il effectue une activité nécessitant de l'attention. (145) (146)

Les différentes régions cérébrales impliqués dans le réseau en mode par défaut sont : le cortex préfrontal médian (CPM), le cortex cingulaire postérieur (CCP), le précunéus et le gyrus angulaire. (147)

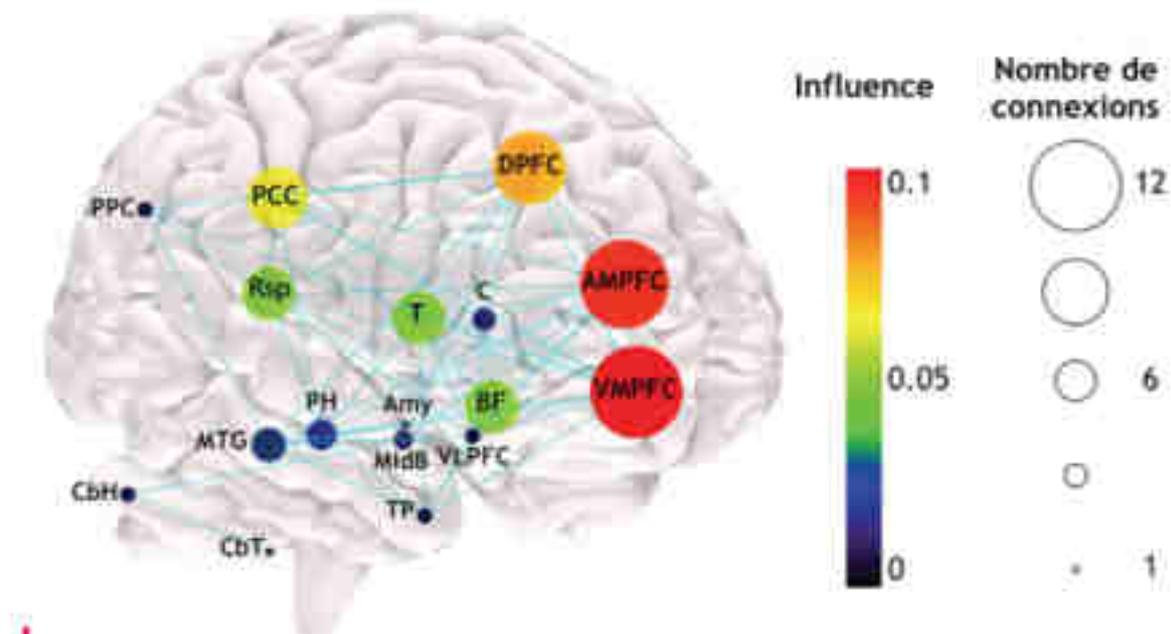


Figure 12 : Modèle anatomique et fonctionnel du réseau du mode par défaut

Plus une bulle est grande et vers le rouge, plus la région est importante dans le réseau en mode par défaut.

VMPFC cortex préfrontal ventromédian, AMPFC cortex préfrontal antérieur médian, DPFC cortex préfrontal dorsal, PCC, cortex cingulaire postérieur, PPC cortex pariétal postérieur, C noyau caudé, Rsp cortex rétrospénial, T thalamus, BF cerveau antérieur basal, VLPFC cortex préfrontal ventro-latéral, Amy amygdale, MidB mésencéphale, PH région parahippocampique, MTG gyrus temporal, TP, pôle temporal, CbH hémisphère cérébelleux (cervelet), CbT tonsil cérébelleux.

(147)

La connectivité fonctionnelle peut être définie comme la synchronisation de différentes aires cérébrales pour une fonction donnée. (148)

La connectivité fonctionnelle altérée dans le DMN a été associée à une gamme de troubles neuropsychiatriques tels que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, l'épilepsie, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), troubles de l'humeur, la schizophrénie ou encore l'addiction. (149) (150) (151)

Il a été démontré que les psychédéliques (dont le LSD) diminuent la connectivité fonctionnelle de ce réseau. La réduction du réseau du mode par défaut est associée à un état de conscience modifié, même si la causalité n'est pas clairement démontrée. (152)

En 2016, Carhart-Harris *et coll.* ont examiné les effets cérébraux du LSD avec des techniques de neuroimagerie moderne : marquage du spin artériel (ASL), mesure du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD) et magnétoencéphalographie (MEG). Les mesures ont été mises en œuvre sur 20 patients sains et au repos. (153)

Le LSD produit les modifications suivantes au niveau cérébral :

- Augmentation du débit sanguin cérébral au niveau du cortex visuel (figure 13),
- Augmentation de la connectivité du cortex visuel (au sein de la sous-région V1) (figure 14)
- Diminution de l'onde cérébrale alpha

Ces résultats sont en forte corrélation avec les évaluations des hallucinations visuelles. Le LSD modifie l'activité du cortex visuel, induisant ainsi des hallucinations. Concernant les ondes cérébrales alpha, elles sont émises lorsque l'individu est à l'état de repos les yeux fermés. L'hypothèse actuelle est qu'elles sont liées à l'inhibition de formation d'image dans le cortex visuel. En effet, la diminution de ces ondes est observée lorsque l'individu a des hallucinations. (153)

- Diminution de la connectivité entre le parahippocampe et le cortex rétrosplénial

Ce dernier résultat est en forte corrélation aux expériences de "dissolution de l'ego" et de "conscience altérée", suggérant l'importance de ce circuit (parahippocampe-cortex rétrosplénial) pour l'expérience consciente du "soi" ou du "moi". ». (153)

Il a été suggéré que l'expérience de dissolution de l'égo aurait un potentiel thérapeutique car l'individu considère alors ses affects et émotions avec une plus grande objectivité et une plus grande distance. (154)

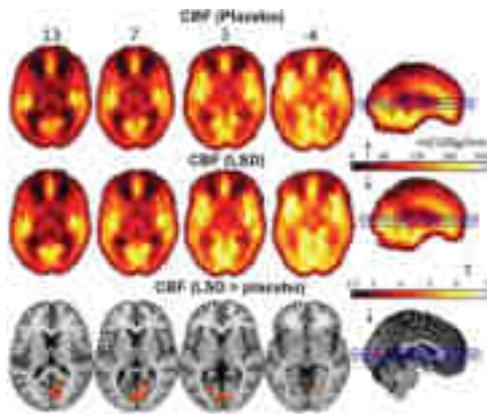


Figure 13 : comparaison du débit sanguin cérébral (CBF) après une dose de LSD et après un placebo

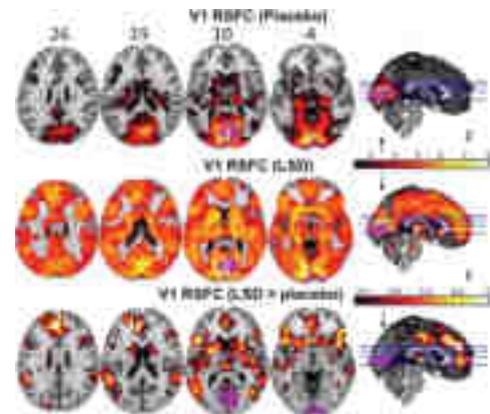


Figure 14 : comparaison de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (RSFC) après une dose de LSD et après un placebo (orange = augmentation)

B.2. Augmentation de la connectivité fonctionnelle générale

Le LSD diminue fortement la connectivité fonctionnelle dans le DMN mais augmente la connectivité cérébrale globale.

Le LSD augmente notamment la connectivité fonctionnelle thalamocorticale et la connectivité fonctionnelle du cortex visuel primaire avec d'autres zones du cerveau. Ce dernier effet était corrélé aux hallucinations subjectives.

Par ailleurs, le LSD réduit la réactivité de l'amygdale, notamment liée au traitement de la peur. (155)

Le système thalamocortical est impliqué dans la conscience. La connectivité accrue de ce système pourrait expliquer l'altération de conscience induit par le LSD. (156) (12)

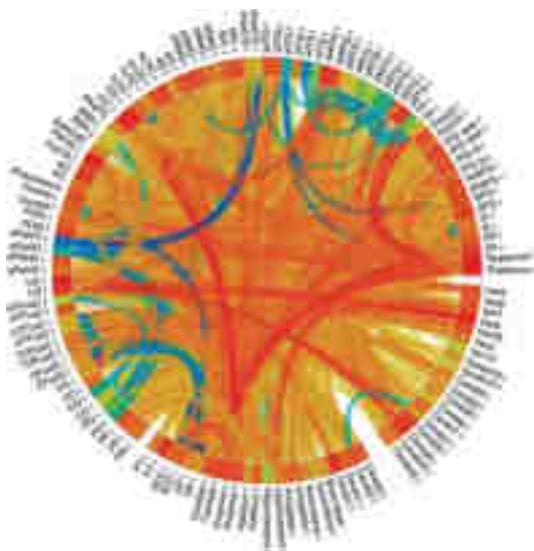


Figure 15 : connectome illustrant la connectivité fonctionnelle augmentée par le LSD entre 132 régions couvrant l'ensemble du cerveau. Le jaune-rouge indique une connectivité fonctionnelle accrue, le bleu une connectivité réduite. (12) (157)

C. Effet sur la neuroplasticité

Il a été suggéré que les psychédéliques, dont le LSD, favorisent la plasticité neurale structurelle et fonctionnelle, dans des cultures de neurones corticaux de rats. Le LSD facilite notamment la neuritogénèse. De plus, ce psychédélique augmente la complexité de l'arbre dendritique et stimule la formation des synapses. Ce processus dépend de l'activation du récepteur 5HT_{2A}, de manière similaire à la kétamine (un anesthésique d'action durable inhibiteur des récepteurs de type NMDA du glutamate, dont l'effet antidépresseur a été découvert récemment), et met en évidence le potentiel des psychédéliques pour le traitement de la dépression et de troubles associés. (158)

Le LSD en se fixant sur les récepteurs 5-HT_{2A} pourrait activer la voie de signalisation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans le cortex préfrontal. Cette activation activerait la voie mTOR, responsable de la synaptogénèse et de la neurogénèse. Ce processus pourrait expliquer l'effet anti-dépresseur potentiel du LSD. (159) (160)

D. Effet immunomodulateur

Il a été démontré que les symptômes psychiatriques, notamment la dépression et l'anxiété, sont associés à une augmentation des signaux pro-inflammatoires. (161)

Les patients dépressifs, bipolaires ou atteints de troubles post-traumatiques montrent des concentrations accrues de cytokines pro-inflammatoires notamment d'IL1 β , d'IL6 et de TNF- α . Ces augmentations sont corrélées avec la sévérité des symptômes. L'inflammation joue donc un rôle important dans la pathophysiologie des troubles mentaux. (162) (163) (164) (165) (166)

Des traitements anti-inflammatoires sont actuellement à l'étude pour lutter contre les troubles psychiatriques. La minocycline testée contre la dépression peut être citée comme exemple. (167)

La sérotonine joue un rôle d'immunorégulateur. Concernant le récepteur 5-HT_{2A}, il est largement distribué dans les tissus périphériques, et quasiment toutes les cellules immunitaires expriment ce récepteur. (168)

Différentes études montrent des résultats contradictoires : les récepteurs 5HT_{2A} sont impliqués dans des mécanismes tantôt pro-inflammatoires, tantôt anti-inflammatoires. Malgré ces divergences, le récepteur 5HT-2A est considéré comme induisant majoritairement des signaux pro-inflammatoires. (169) (170)

Pourtant, les recherches sur l'activation du récepteur 5HT_{2A} par les psychédéliques ont montré une activation des voies anti-inflammatoires uniquement. Les psychédéliques inhibent la production du TNF- α , responsable de signaux pro-inflammatoires. (171)

Au regard de ces investigations, l'usage thérapeutique des psychédéliques sérotoninergiques contre les maladies auto-immunes a été suggéré. (172)

Concernant les propriétés du LSD uniquement, des études in vitro ont montré que le LSD est capable de supprimer la prolifération des lymphocytes B, la production des cytokines IL-2, IL-4 et IL-6 et l'induction de lymphocytes T cytotoxiques. (173)

Des concentrations plus importantes de glucocorticoïdes, de prolactine et d'oxytocine ont été mesurées après administration de LSD. (174) (175)

E. Le modèle de Carhart-Harris sur l'effet à long-terme des psychédéliques

Le docteur Carhart-Harris propose deux modèles neuropsychologiques pour expliquer l'effet des psychédéliques sur la conscience.

E.1. L'entropie cérébrale (176) (177)

Le premier modèle est celui de l'augmentation de l'entropie cérébrale par les psychédéliques. Le terme « entropie » est emprunté de la physique où il désigne l'état de désordre, d'imprévisibilité d'un système. Le concept d'entropie cérébrale signifie donc la mesure de l'imprévisibilité du fonctionnement neuronal.

Selon ce modèle, les psychédéliques augmentent l'entropie cérébrale, le neurodynamisme devient donc plus imprévisible et plus chaotique et c'est pourquoi les psychédéliques peuvent conduire à différents états de conscience.

Plus concrètement, sous psychédélique, une série chronologique d'IMR fonctionnelle devient plus difficile à prévoir.

Carhart-Harris soutient que, lors d'un état de conscience normale, le cerveau supprime l'entropie cérébrale. L'état de conscience normale est appelé « état secondaire ». Au contraire, l'état psychédélique renvoie à un état de conscience « primaire ou primitif ». Les états de conscience primaires se caractérisent par une entropie cérébrale augmentée.

Dans un état de conscience secondaire, l'entropie cérébrale est faible et le sujet ne connaît qu'un seul état conscience, ses pensées sont claires et logiques.

En revanche, dans un état de conscience primaire, l'entropie cérébrale est élevée et donc les réseaux neuronaux sont anarchiques, des zones cérébrales qui ne communiquent pas entre elles normalement se connectent. De cet état chaotique résulte l'expérience de différents états de conscience. C'est pourquoi des idées se connectent entre elles, entraînant des pensées parfois contradictoires, les émotions changent très vite, les pensées se succèdent sans logique etc... La conscience est donc plus « flexible » que lors de l'état normal.

Il est suggéré que les états primaires précèdent le développement de la conscience normale adulte.

Les lobes temporaux comprennent notamment l'hippocampe, le parahippocampe et l'amygdale et sont impliqués dans la mémoire et dans l'association d'idées.

Selon ce modèle, les lobes temporaux médians sont responsables de l'état psychédélique. Normalement, le réseau mode par défaut est impliqué dans la suppression de l'entropie cérébrale.

Ce modèle suggère un seuil critique entre état primaire et secondaire. L'état de conscience d'un adulte en bonne santé (lorsqu'il est éveillé) se situe un peu au-dessus du seuil critique.

The entropic brain hypothesis

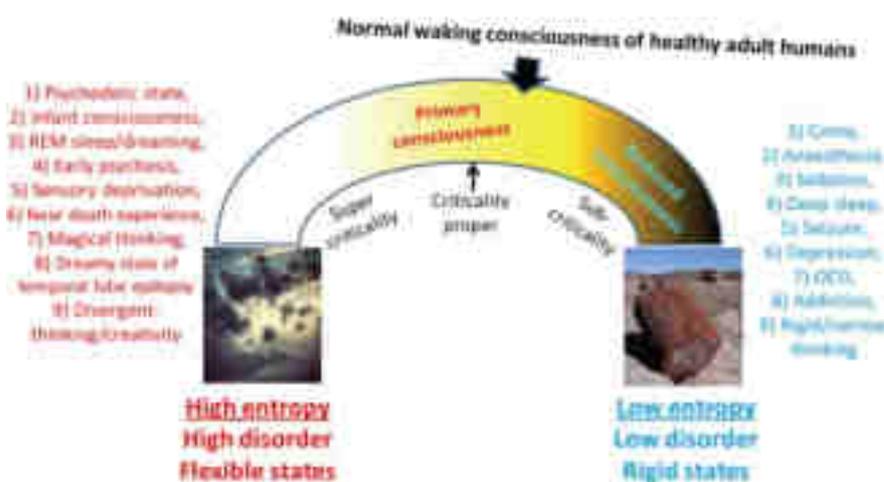


Figure 16 : Spectre des états de conscience selon Carhart-Harris. (176)

Relation en "U inversé" entre l'entropie et la cognition, de sorte qu'une entropie trop élevée implique une cognition très flexible mais très désordonnée, tandis qu'une entropie trop faible implique une cognition ordonnée mais inflexible. La conscience de veille normale se situe à une position dans l'état secondaire mais légèrement au-dessus du point critique entre état primaire et secondaire. Les états primaires correspondent à une entropie accrue, c'est-à-dire avec une activité cérébrale qui devient plus aléatoire et avec une cognition plus flexible.

E.2. Le modèle REBUS

En se basant sur le concept d'entropie cérébrale, le docteur Carhart-Harris et le docteur Karl Friston proposent un modèle neuroscientifique sur le fonctionnement des psychédéliques. Celui-ci est nommé REBUS pour Relaxed Beliefs Under Psychedelics ou en français « croyances relâchées sous psychédéliques ». (178)

Ce modèle se base sur le codage prédictif hiérarchique, c'est-à-dire que nos croyances primaires influencent notre perception sensorielle du monde. Nous filtrons les informations qui ne confirment pas nos croyances. Par exemple, nous croyons que les murs ne bougent pas. Si nous avons des vertiges ou des étourdissements, nous ne changerons pas pour autant notre croyance que les murs sont immobiles mais nous en concluons que nos sens ne reflètent pas la réalité extérieure.

Il en va de même pour des croyances plus personnelles tels que : le monde est sûr ou dangereux, nous sommes dignes ou non d'être aimés etc ...

Ce système permet une certaine stabilité mentale, mais il peut être dangereux dans des cas pathologiques. Le dépressif, par exemple, s'enferme dans un mode de pensée biaisé pensant que la vie n'est que souffrance et que cela ne peut changer. Il filtre alors les perceptions qui pourraient changer ses croyances. (178)

Le modèle hiérarchise les structures cérébrales ainsi : les niveaux inférieurs regroupent les structures liées à la perception sensorielle et les niveaux supérieurs correspondent aux structures liées au traitement sensoriel, à nos croyances abstraites etc ... Le réseau mode par défaut fait partie du niveau supérieur.

Sous psychédéliques, les prédictions descendantes (c'est-à-dire l'influence des croyances sur les sens et donc à l'influence des niveaux supérieurs sur les niveaux bas) est relâché. En revanche, l'impact des informations sensorielles ascendantes est augmentée. Les sens ont donc plus d'impact sur notre conscience : celle-ci est plus concentrée sur les informations sensorielles que sur des pensées abstraites.

Les psychédéliques diminuent ainsi nos croyances ou les rendent plus flexibles. Des informations que nous ne traitons pas normalement sont présentées à notre conscience. C'est notamment pourquoi des souvenirs oubliés sont ravivés. Les psychédéliques permettraient de créer de nouvelles perspectives sur notre situation actuelle. Cela pourrait avoir un potentiel

thérapeutique important pour des pathologies au schéma de pensée trop rigide, telles que la dépression, l'anxiété ou l'addiction. (178)

Les psychédéliques ont donc le potentiel de modifier notre vision du monde. Certains participants des essais cliniques sur le LSD rapportent qu'ils ont vécu l'expérience la plus importante de leur vie. (179)

Dans une étude sur 20 patients sains, 75µg de LSD a permis d'amélioration significative de l'humeur chez les participants. Des symptômes psychotiques ont été mesurés lors de l'administration de LSD. Deux semaines après la prise, une augmentation de l'optimisme et de l'ouverture d'esprit ont été observés dans le groupe LSD par rapport au groupe placebo. (180)

Lebedev *et coll.* s'est intéressé à l'impact du LSD sur la personnalité. Il évalue l'effet du LSD d'abord par IRM fonctionnelle, puis avec un questionnaire sur la personnalité (Revised NEO Personality Inventory, NEO-PI-R) complété lors de la sélection et 2 semaines après le LSD/placebo.

Dans l'ensemble, le LSD a eu augmenté globalement l'entropie cérébrale (mesurée par l'imprévisibilité d'une série chronologique d'IRM fonctionnelle). Cette augmentation est accrue lors de l'écoute de musique et lorsque la "dissolution de l'ego" était rapportée. Ces changements sont corrélés avec une augmentation durable de l'ouverture d'esprit.

Cette étude semble confirmer que le LSD présente des effets sur la personnalité au long-terme. (181)

F. Effet anxiolytique et antidépresseur

Les psychédéliques sérotoninergiques sembleraient présenter des propriétés antidépresseuses et anxiolytiques bien que leur efficacité ne soit pas clairement prouvée pour l'instant. (182)

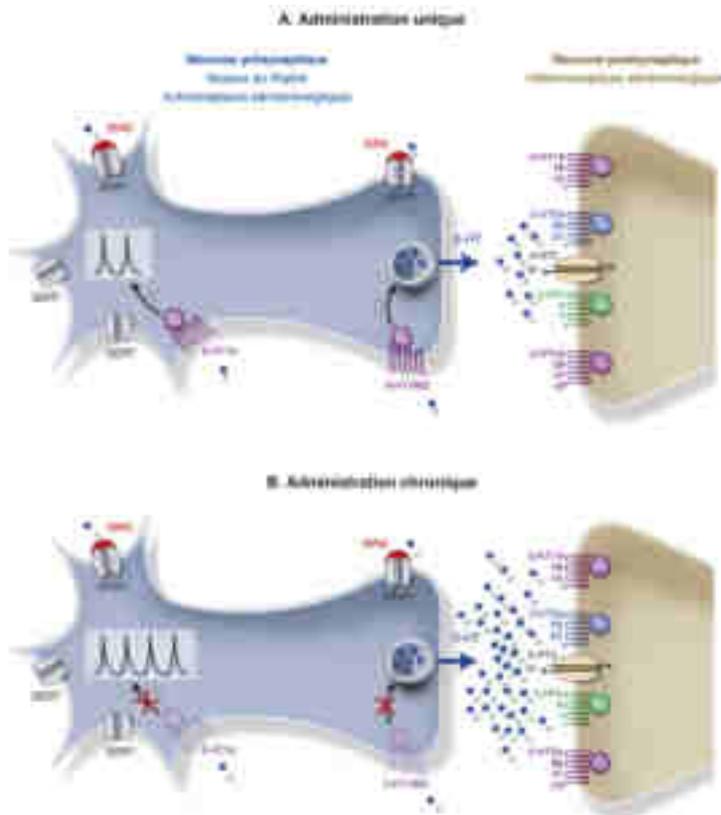


Fig. 4. Représentation schématisée du mode d'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Comparaison à l'administration unique (A) et à l'administration chronique (B) d'un ISRS engendrant une désensibilisation pré-synaptique du récepteur 5HT_{1A} présynaptique (ou autorécepteur) et qui augmente les effets sérotoninergiques (Fig. 16).

Figure 17 : Mécanisme d'action des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). A l'inverse d'une administration unique d'ISRS (A), l'administration chronique d'ISRS (B) déclenche une désensibilisation au niveau présynaptique du récepteur 5HT_{1A}, engendrant un effet antidépresseur. (183)

L'administration chronique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine entraîne une désensibilisation des récepteurs 5HT_{1A} présynaptiques, engendrant une augmentation de la libération de la sérotonine et donc un effet antidépresseur accru. (183)

Des études sur le rat ont montré un mécanisme du LSD semblable à celui des antidépresseurs. A des doses faibles, le LSD diminue via le récepteur 5HT_{1A} l'activité des neurones sérotoninergiques. A une dose plus importante, cet effet n'est plus observé, ce qui est semblable au mécanisme d'action des antidépresseurs. (184)

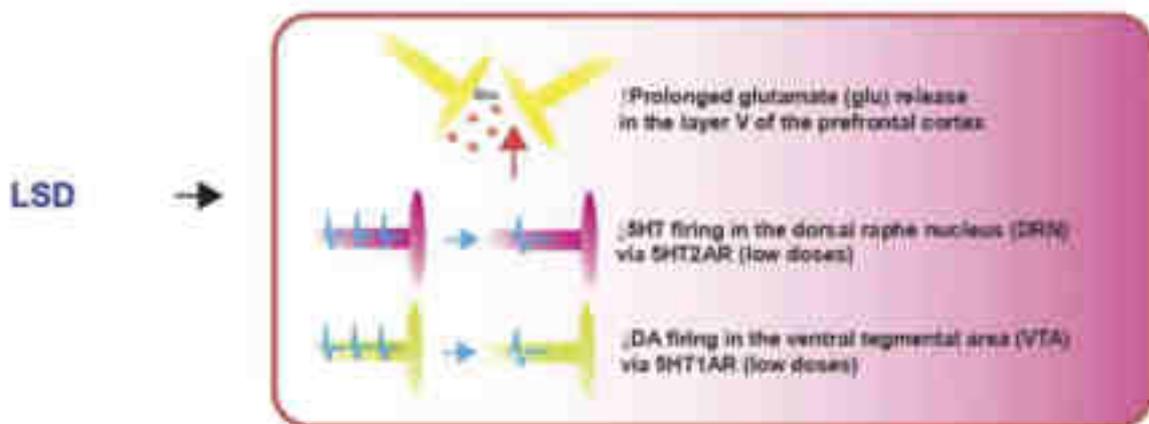


Figure 18 : Effet du LSD sur les systèmes sérotoninergique, glutamatergique et dopaminergique.

Le LSD entraîne une libération prolongée de glutamate au niveau de la couche V du cortex préfrontal. A de faibles doses, le LSD déclenche une diminution de la transmission sérotoninergique au niveau du noyau du raphé dorsal (DRN) via l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}, ainsi qu'une diminution de la transmission dopaminergique au niveau de l'aire tegmentale ventrale (VTA), également via le récepteur 5HT_{2A}. Au contraire, l'administration chronique de LSD augmente la transmission sérotoninergique au niveau du DRN via un mécanisme médié par les récepteurs 5-HT_{1A}. (170)

Les effets antidépresseurs peuvent être expliqués par les mécanismes précédemment exposés :

- Diminution de la connectivité du DMN, entraînant une baisse de la rumination de pensée négative. (185)
- Diminution de la réactivité de l'amygdale, liée à la peur (12)
- Diminution des cytokines pro-inflammatoires (170)
- Augmentation de BDNF par la transmission glutamatergique, induisant une neurogénèse et une neuroplasticité accrues (160)

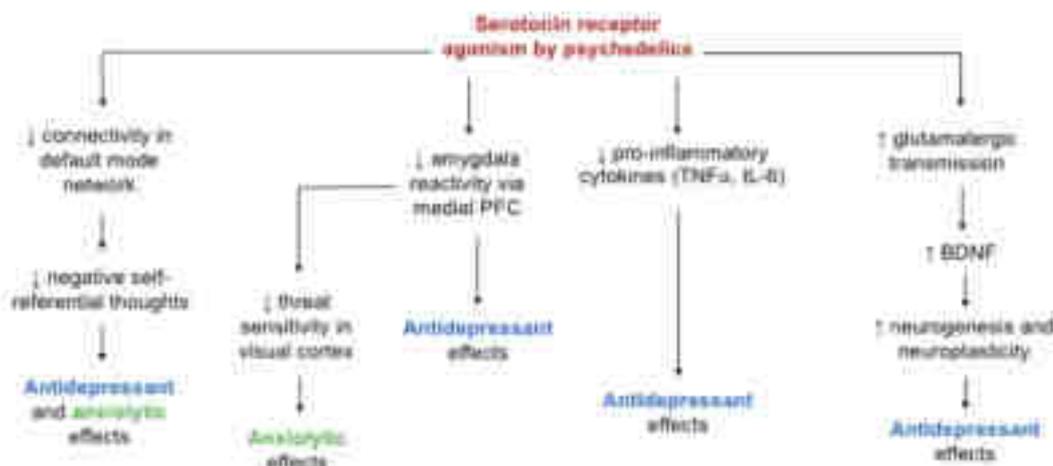


Figure 19 : Aperçu des différents potentiels mécanismes neurobiologiques expliquant l'effet antidépresseur des psychédéliques agonistes des récepteurs de la sérotonine (182)

G. Effet anti-addictif

Le récepteur 5HT_{2C} étant liée à des propriétés anti-addictives, le LSD pourrait potentiellement aider à lutter contre les addictions. Canal *et coll.* proposent un modèle pour expliquer ces potentielles propriétés. Au niveau du nucleus accumbens (NAc), les neurones à épines moyennes (MSN, de l'anglais *Medium Spiny Neurons*) GABAergiques sont impliqué dans l'addiction. Le LSD active les récepteurs 5HT_{2A}, ce qui inhibe les canaux potassiques Kv1.x et diminuant ainsi la plasticité de ces neurones.

Au contraire des drogues addictives comme la cocaïne potentialisent les canaux Kv1.x, supprimant ainsi l'activité GABAergique du NAc. (186)

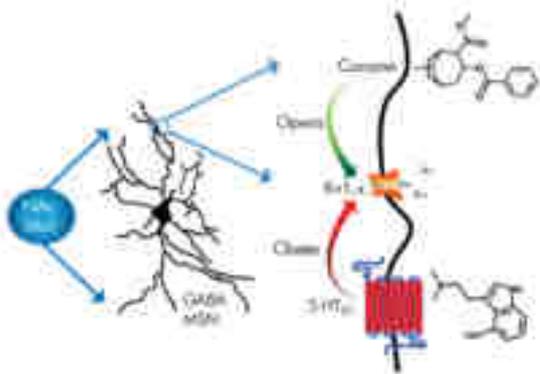


Figure 20 : Mécanisme proposé pour expliquer le potentiel effet anti-addictif des agonistes du récepteur 5HT_{2C} des neurones à épines moyennes (MSN) du nucleus accumbens (NAc), impliquant la modulation du canal ionique Kv1.x

6. Toxicologie

La DL50 est la dose qui cause la mort de 50% d'une population animale après une seule administration.

La DL50 du LSD varie d'une espèce à l'autre. L'espèce la plus sensible est le lapin, avec une DL50 de 0,3 mg/kg i.v. (187), 16,5 mg/kg i.v. pour les rats et entre 46 à 60 mg/kg i.v pour les souris. Ces animaux sont morts par paralysie et insuffisance respiratoire. (187) (188) (189)

Des singes (*Macaca mulatta*) ont été injectés avec des doses allant jusqu'à 1 mg/kg i.v. sans effets somatiques durables. (190)

Pour l'Homme, Gable estime la concentration létale sanguine à 4,8 mg/mL et à 100 mg pour la dose létale orale. Pour rappel, les doses utilisées à des fins récréatives sont comprises entre 25 µg et 200 µg. (191)

Huit personnes qui ont accidentellement consommé une dose très élevée de LSD par voie intranasale (en la confondant avec de la cocaïne) avaient des concentrations plasmatiques de 1000 à 7000 µg par 100 ml et souffraient d'états comateux, d'hyperthermie, de vomissements, de légers saignements gastriques et de problèmes respiratoires. Cependant, tous ont survécu avec un traitement hospitalier et sont restés sans séquelles. (192)

Il n'y a pas de cas documenté de mort par LSD. Dans une publication de 2018, les docteurs Nichols et Grob examinent les cinq seuls cas rapportés de mort par intoxication de LSD et concluent que « les causes véritables de ces morts rapportées sont une contrainte physique excessive ou des drogues psychoactives autres que le LSD ». (193)

Une étude populationnelle sur 21 967 participants a montré aucune association significative entre la consommation de psychédéliques et un taux plus important de troubles mentaux. (194)

7. Tolérance

La tolérance est définie comme une diminution de l'efficacité d'un médicament après une administration répétée.

La tolérance au LSD se produit chez les humains et les animaux. Celle-ci s'établit de manière très rapide dès la première dose.

5 à 100 µg de LSD administré chaque jour par voie orale à des volontaires sains n'entraînent plus d'effets après seulement 4 jours en moyenne ; 3 jours sans LSD sont nécessaires pour que les effets du LSD réapparaissent. (195) (196)

Des études sur des rats suggèrent que le LSD diminue le nombre de récepteurs 5HT_{2A}, expliquant ainsi comment la tolérance se met en place. (197) (198)

Il existe une tolérance croisée entre le LSD et les autres psychédéliques comme la mescaline ou la psilocybine. (199) (200)

8. Interactions avec d'autres substances

Le LSD peut interagir avec différentes substances pharmacologiques :

- Le diazépam (5mg p.o./i.m.) peut réduire une crise de panique induite par le LSD. (201)
- Sur quelques cas, il a été rapporté sur quelques cas que le lithium et l'administration chronique d'antidépresseurs tricycliques augmentent les effets psychiques et hallucinogènes du LSD. Au contraire, les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase diminueraient les effets du LSD. (202)
- La kétansérine est un inhibiteur des récepteurs 5HT_{2A} et bloque l'état de conscience modifié induit par le LSD. (202)

9. Effets secondaires

Comme présenté précédemment, des effets secondaires liés à l'activation du système sympathique peuvent apparaître : mydriase et sensibilité accrue à la lumière, hypersudation, nausées et, exceptionnellement, vomissements. Des céphalées passagères font également partie des effets secondaires rapportés. (1)

Le sujet sous LSD peut perdre le contrôle de ses mouvements, ce qui peut être dangereux dans un environnement non adéquat. L'individu peut perdre également le contrôle de ses émotions. L'individu peut se sentir très anxieux et faire ce qu'on appelle communément un « badtrip » (« mauvais voyage » en anglais). Cette expérience est courante lorsque la dose de drogue est élevée. (203)

L'angoisse lors d'un badtrip peut être ressentie de manière (203) :

- sensorielle (par exemple, des hallucinations effrayantes) ;
- somatique (par exemple, une hyperconscience inquiétante des processus physiologiques)
- psychologique (par exemple, une résurgence de traumatismes antérieurs ou une perte de contrôle de sa pensée) ;
- métaphysiques (par exemple, des pensées troublantes ou des sentiments sur les forces ultimes du mal).

Le badtrip peut être traumatisant et déclencher un épisode anxieux. Néanmoins, des entretiens qualitatifs approfondis avec 50 utilisateurs norvégiens de psychédéliques a montré comment les sujets intègrent l'expérience du badtrip. La plupart des participants ont affirmé que les expériences désagréables vécues lors des badtrips avaient été bénéfiques et leur avaient parfois permis d'acquérir des connaissances existentielles profondes et de changer leur vie. Donner un sens à cette expérience effrayante a permis de mieux l'intégrer dans leurs histoires de vie. (204)

Autre danger lié au LSD et aux autres drogues hallucinogènes, le trouble de la perception persistante des hallucinogènes est une affection rare où la personne éprouve des hallucinations ou des distorsions visuelles persistantes après une utilisation antérieure de psychédéliques. Ce trouble est abrégé en anglais HPPD pour « Hallucinogen Persisting Perception Disorder ». Il est plus souvent diagnostiqué chez des personnes ayant des antécédents de problèmes psychologiques ou de toxicomanie mais il peut survenir chez n'importe qui, même après une seule consommation. (205)

Il existe deux types de HPPD (205) :

- L'HPPD I, aussi appelé flashback : ce trouble n'est pas durable et s'estompe rapidement. Il est considéré comme bénin car les effets sont légers.
- L'HPPD II : Ce trouble est sévère et durable. Certains des patients revivent des périodes hallucinogènes plus ou moins longues de manière récurrente. Cela impacte considérablement leur vie et ce trouble nécessite d'être suivi.

L'usage récréatif du LSD n'est pas sans risque. L'environnement joue un rôle très important durant l'expérience psychédélique. Le docteur Johnson déclare à ce sujet :

“D'après les expériences sur l'animal et l'Homme, il y est largement reconnu que LSD et les substances psychédéliques similaires sont physiquement sûres, mais des effets secondaires psychiatriques tels que l'anxiété ou la confusion mentale peut être anticipé, et une administration de LSD doit être effectuée dans un environnement confortable avec des participants informés » (203)

V. Usage thérapeutique du diéthyllysergamide

Le LSD fut testé entre 1950 et 1970 pour différentes pathologies : anxiété, dépression, soins palliatifs, addiction ou encore comme adjuvant de psychothérapie.

Cependant, ces études ne répondent pas aux normes et aux standards de la recherche actuelle.

La recherche sur le LSD et sur les psychédéliques a repris depuis les années 80 et semble démontrer le potentiel thérapeutique du LSD pour des maladies particulièrement difficile à traiter. (206) (207)

1. Le LSD contre l'alcoolisme

La dépendance à l'alcool fait partie des addictions les plus nocives pour le consommateur et la société. L'alcoolisme est notamment responsable de 4% de la mortalité totale. (26)

Les troubles liés à la consommation d'alcool comptent parmi les maladies les plus invalidantes dans le monde et représentent 12,1 % des années de vie ajustées sur l'incapacité chez les hommes et 4,6 % chez les femmes aux États-Unis. (208)

De plus, l'alcoolisme est une addiction difficile à traiter. Les thérapies actuelles sont sous-optimales : seulement une personne traitée sur neuf atteint l'abstinence ou évite une rechute. (209) (210)

En 1971, Abuzabbab et Anderson analysent 31 études sur l'effet du LSD dans le traitement des alcooliques. Au total, l'analyse inclut 1 105 patients.

La méta-analyse montre une amélioration à 10 mois pour 75% des patients ayant reçu une dose unique de LSD contre seulement 44% des témoins. Pour les patients qui ont reçu plusieurs doses de LSD, 58 % ont été « améliorés » contre 54 % des témoins. Néanmoins, il est difficile d'arriver à une conclusion avec ces résultats. Les patients, le design des différentes études et les critères d'amélioration varient trop d'une étude à l'autre. (211)

En 2012, les docteurs norvégiens Krebs et Johansen (212) publient une méta-analyse basée sur six essais contrôlés randomisés incluant un total de 536 participants et démontrant un effet bénéfique significatif sur l'abus et l'abstinence d'alcool après une dose unique de LSD, d'un à

douze mois après le programme thérapeutique. Aucun essai ne décrit d'effet secondaire grave. L'efficacité d'une dose unique de LSD est au minimum aussi efficace que des traitements actuels approuvés comme la naltrexone, l'acamprosate ou le disulfiram.

Outcome	LSD, single dose		Naltrexone, daily		Acamprosate, daily		Disulfiram, daily	
	Benefit difference (95% CI)	NNT						
Improvement on alcohol misuse, or return to heavy drinking	16% (8%, 24%)	6	11% (7%, 16%)	9	1% (-2%, 3%)	100	Not reported	
Maintained abstinence, or return to any drinking	19% (8%, 29%)	7	3% (1%, 6%)	33	11% (7%, 15%)	9	11% (-1%, 22%)	9

LSD outcomes are at 12w follow-up after single dose and are compared to no drug or active placebo. Naltrexone and acamprosate outcomes are during daily drug treatment and are compared to either or no treatment. Data on naltrexone, acamprosate and disulfiram extracted from published meta-analyses (Klika et al., 2015a, 2015b; Knapik and Eisenstein, 2016). Pooled benefit differences calculated using a random-effects, inverse variance method. Benefit difference = % patients with beneficial outcome in experimental - % patients with beneficial outcome in control. Number needed to treat (NNT) = 1/(benefit difference).

Tableau 3 : données comparant l'efficacité du LSD, du naltrexone, de l'acamprosate et du disulfiram contre l'alcoolisme (212)

Parmi les 536 participants, 325 ont reçu une dose de LSD et 211 ont reçu un traitement témoin. Les participants étaient des hommes (à l'exception de deux femmes et d'un petit nombre de patients en soins de jour dans l'un des essais) hospitalisés et admis dans des programmes de traitement contre l'alcoolisme.

Les doses de LSD étaient élevées : de 3µg/kg (~210 µg) à 800 µg. Différents placebos ont été utilisés : éphédrine, d-amphétamine, LSD à faible doses (25 et 50 µg), traitement habituel ou encore aucune drogue.

Plusieurs éléments de cette méta-analyse sont à prendre en compte :

- La description détaillée des populations étudiées ne figure pas dans les essais utilisés, notamment, il n'est pas précisé par quelle méthode les patients ont été diagnostiqué. Néanmoins, tous les patients sont admis avec un diagnostic primaire d'alcoolisme.
- Tous les essais utilisaient une dose élevée de LSD. L'effet d'une dose moindre n'a donc pas pu être examiné.
- Il est possible que d'autres essais contrôlés randomisés n'aient jamais été publiés ou aient été omis par notre recherche documentaire.
- Deux essais cachaient aux patients que le LSD allait être utilisé. L'une d'entre elles donnait très peu d'informations sur ses effets probables.

La non-préparation du patient aux effets du LSD ou sa potentielle réticence à participer à ce type d'essai peut atténuer l'effet du traitement ou augmenter le risque d'événements indésirables.

- Deux essais utilisent de faibles doses de LSD comme placebo actif. Cela peut avoir atténué l'effet du traitement.
- Enfin, les critères de jugement pour l'amélioration de l'abus d'alcool variaient d'un essai à l'autre ; bien que tous les essais cliniques aient utilisé des questionnaires standardisés.

Les essais présentent des conditions différentes lors des traitements au LSD et une grande variabilité dans la préparation et le compte-rendu des patients. Aucun essai clinique n'a été jugé comme présentant un risque élevé de biais dans l'assignation dans le groupe LSD ou placebo selon l'outil Cochrane (Higgins et Altman, 2008).

Ces résultats ne constituent pas une preuve concluante de l'efficacité du LSD dans l'alcoolisme. Cependant, cette méta-analyse souligne le potentiel bénéfique du LSD dans l'alcoolisme et justifie de futurs essais cliniques pour cette application.

En 2014, Hendricks *et coll.* montrent que les substances hallucinogènes pourraient favoriser l'abstinence d'alcool et d'autres drogues ainsi qu'un comportement prosocial dans une population présentant des taux élevés de récurrence.

2. Le LSD contre les troubles de l'humeur et la dépression

350 millions personnes sont touchés par la dépression selon l'Organisation mondiale de la santé. Aux États-Unis, environ 10 % de l'ensemble de la population (soit 14 millions de personnes) souffrent à un moment donné de dépression. (214)

Néanmoins, les pharmacothérapies actuelles sont limitées. Les antidépresseurs ne sont pas bénéfiques pour une grande partie des patients et peuvent même augmenter le mal-être du patient. En plus d'une longue latence thérapeutique (2-6 semaines pour avoir un effet), les antidépresseurs ont de nombreux effets indésirables qui engendrent souvent une faible observance de la part des patients. Celle-ci peut aussi être expliquée par la haute tolérance des antidépresseurs : près d'un patient sur deux devient résistant au traitement. (215) (216)

Il est donc urgent de développer de nouveaux traitements pour les troubles de l'humeur et la dépression.

Les psychédéliques sérotoninergiques, molécules non-addictives et n'ayant pas d'effets indésirables graves, ont donc été testés dans la dépression et les troubles de l'humeur.

Le LSD fut testé contre la dépression pour la première fois en 1952. Réalisés sans contrôle et sur seulement 15 patients, cette étude ne semble pas montrer de différence entre la thérapie classique et la thérapie assistée au LSD. (217)

Dans une méta-analyse de 2021 (218), Galvão-Coelho *et coll.* évaluent les effets cliniques des psychédéliques sérotoninergiques par rapport à un placebo sur l'humeur et les symptômes de dépression. Les études comparent séparément les résultats sur une population saine et sur une population dépressive. Le LSD est étudié ainsi que la psilocybine et l'ayahuasca. Douze études ont été examinées, représentant un total de 257 participants dont 124 sains et 133 avec des troubles de l'humeur. Trois études concernent le LSD (Gasser *et coll.* 2014, Schmid *et coll.* 2015, Dolder *et coll.* 2016).

Study	Design	N	Subject	Psychedelic	Dose	Sessions ²	Placebo
Gasser <i>et al.</i> 2014	CO	12	A and LT	LSD	200 µg	2	LSD 30 µg
Schmid <i>et al.</i> 2015	CO	14	Healthy	LSD	200 µg	1	Mescaline ³
Dolder <i>et al.</i> 2016	CO	14	Healthy	LSD	100 µg	1	Mescaline ³
Galvão-Ferreira <i>et al.</i> 2019	P	24	TRD	Ayahuasca	100 µg/kg	1	Zinc sulfate
Haller <i>et al.</i> 2004	CO	8	Healthy	Psilocybin	*115, 215 and 315 µg/kg	4	Lactose
Witzmann <i>et al.</i> 2007	CO	12	Healthy	Psilocybin	115 and 230 µg/kg	2	Lactose
Griffiths <i>et al.</i> 2008	CO	30	Healthy	Psilocybin	429 µg/kg	1	Methylphenidate
Kometer <i>et al.</i> 2010	CO	17	Healthy	Psilocybin	215 µg/kg	1	Not specified
Knafo-Santamaria <i>et al.</i> 2013	CO	28	Healthy	Psilocybin	100 µg/kg	1	Lactose
Griffiths <i>et al.</i> 2014a	CO	31	A, D and LT	Psilocybin	314 and 429 µg/kg	1	** 45 and 14 µg/kg
Russ <i>et al.</i> 2016	CO	29	A and LT	Psilocybin	300 µg/kg	1	Starch
Geib <i>et al.</i> 2011	CO	12	A and LT	Psilocybin	300 µg/kg	1	Starch

CO, cross-over; P, parallel; N, sample size; A, anxiety; D, depression; TRD, treatment-resistant depression; LT, life-threatening illness; LTN, lysergic acid diethylamide; PT, psilocybin

² Number of psychedelic sessions during the trial

³ Low dose of 45 µg/kg of psilocybin was not included in the meta-analysis

⁴ Information provided by the authors, it does not have in the manuscript

Tableau 4 : aperçu des essais cliniques inclus dans la méta-analyse (218)

Les effets des psychédéliques sont examinés à :

- Court terme : 3h à un jour après le traitement ;
- Moyen terme : 2 à 7 jours après le traitement ;
- Long terme : 16 à 60 jours après le traitement.

Concernant l'évaluation de l'humeur négative, la méta-analyse montre des améliorations significatives en faveur des psychédéliques pour les populations saines et avec trouble de l'humeur à court terme mais aussi à long terme.

Concernant l'évaluation des symptômes dépressifs, une réduction significative de ces symptômes a été observé pour les patients souffrant de troubles de l'humeur à court terme, à moyen terme et à long terme.

Une sous-analyse sur le LSD uniquement chez des volontaires sains a révélé un effet hautement significatif pour deux études sur le LSD (Dolder *et coll.* 2016 ; Schmid *et coll.* 2015).

Les auteurs concluent que cette méta-analyse « encourage d'autres essais cliniques en double aveugle et contrôlés par placebo évaluant les psychédéliques pour les troubles de l'humeur et les symptômes dépressifs. »

Plusieurs éléments pourraient expliquer un potentiel effet antidépresseur du LSD.

Tout d'abord, l'expression des récepteurs 5-HT_{2A} du cortex préfrontal et de l'hippocampe est augmentée dans les cerveaux post-mortem de patients déprimés et suicidaires. Ces zones sont notamment impliquées dans l'émotion, la cognition et le stress. (219)

3. Psychothérapie assistée par LSD contre l'anxiété

En 1973, Grof *et coll.* s'intéressent à l'effet de la psychothérapie assisté par LSD sur 60 patients cancéreux en phase terminale. La dépression, l'isolement psychologique, l'anxiété, la difficulté de prise en charge, la peur de la mort et la douleur ont été améliorés pour les 44 patients traités au LSD par rapport aux 19 patients restants traités par le dipropyltryptamine. 3 patients ont reçu du LSD et du dipropyltryptamine lors des différentes séances. L'analyse de la détresse émotionnelle et physique avant et après le traitement montre qu'environ 29 % des patients présentaient une amélioration spectaculaire et 41,9 % une amélioration modérée, avec 22,6 % essentiellement inchangés. (220)

Une étude pilote de 2014 de Gasser *et coll.* (221) a évalué la sécurité et l'efficacité de la psychothérapie assistée par LSD contre l'anxiété associée à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital des patients. Ce fût l'une des premières études pilotes sur le sujet qui réponde aux normes méthodologiques actuelles. En tout, 12 patients ont été volontaires dans cette étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo.

Au cours de cet essai, les patients participent tout d'abord à séances de psychothérapie sans traitement pharmacologique. Puis, deux séances de psychothérapie assistée par LSD à 2 à 3 semaines d'intervalle viennent compléter le traitement. 8 patients ont été traités avec 200 µg de LSD. Concernant le groupe placebo, 4 patients ont reçu une faible dose de LSD (20 µg). Après le premier traitement en double-aveugle, ces 4 patients ont été traités avec 200 µg de LSD.

Les patients ont été suivi après 2 mois et 12 mois et ont complété le questionnaire STAI (State-Trait Anxiety Inventory) mesurant le taux d'anxiété.

Après deux mois, l'anxiété a diminué chez les patients traités avec 200 µg de LSD. Une amélioration de l'anxiété liée à la personnalité ($p = 0,033$, taille d'effet = 1,1) et de l'anxiété lié à l'environnement ($p = 0,021$, taille d'effet = 1,2) a été mesurée.

L'amélioration de l'anxiété mesurée par le questionnaire STAI a été maintenue pendant 12 mois.

Aucun effet indésirable aigu ou chronique n'a persisté au-delà d'un jour après le traitement.

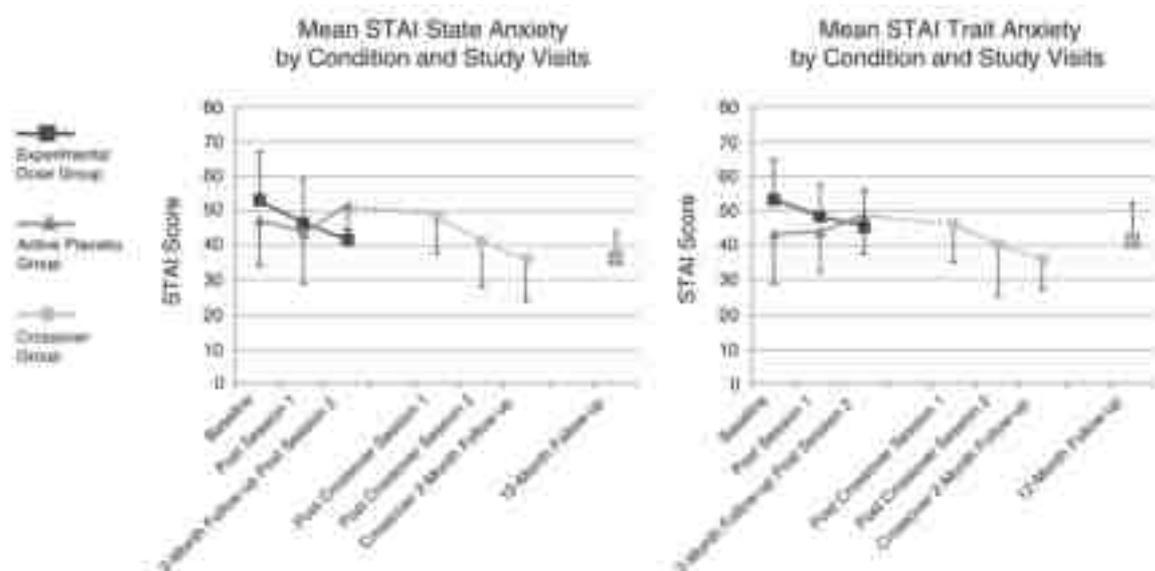


Figure 21 : scores d'anxiété liée à l'environnement (State Anxiety) et liée à la personnalité (Trait Anxiety) dans le groupe LSD et placebo. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (erreur standard à la moyenne) des changements par rapport à l'état initial chez huit sujets du groupe LSD et trois sujets du groupe placebo. Les mesures ont été obtenues avant la première séance de traitement (baseline), 1 semaine après le premier traitement (post-session 1), 1 semaine après le deuxième traitement (LSD 2) et lors du suivi après 2 mois (2-Month Follow-up Post Session 2). À 2 mois, les scores d'anxiété d'état étaient significativement plus faibles dans le groupe LSD par rapport au groupe placebo. Les scores STAI de l'anxiété liée à l'environnement et liée à la personnalité étaient réduits de manière significative dans le groupe crossover ($n = 3$). Au suivi de 12 mois, les valeurs d'état et de trait restent stables par rapport au suivi de 2 mois.

Ces résultats indiquent que « lorsqu'il est administré en toute sécurité dans un cadre psychothérapeutique médicalement supervisé et méthodologiquement rigoureux, le LSD peut réduire l'anxiété, suggérant que des études contrôlées plus importantes sont justifiées ».

Le nombre de patients est toutefois très limitée (n=12). Cette première étude pilote démontre plutôt la faisabilité et la sécurité d'une étude sur le LSD plutôt que son efficacité.

Les participants de l'essai de 2014 furent inclus dans une étude de suivi. (222) 12 mois après avoir terminé la psychothérapie au LSD, 10 participants ont rempli un questionnaire évaluant leur anxiété (STAI) et ont participé à un entretien de suivi. Une analyse qualitative des données récoltés lors des entretiens a été réalisée pour évaluer les effets psychologiques durables du LSD.

Les données obtenues par les questionnaires STAI ont montré que la réduction de l'anxiété se maintient sur une période de 12 mois. Lors des entretiens, les participants ont systématiquement rapporté avoir vécu des expériences profondes, accompagnées d'une réduction de l'anxiété (77,8 %) et d'une amélioration de la qualité de vie (66,7 %).

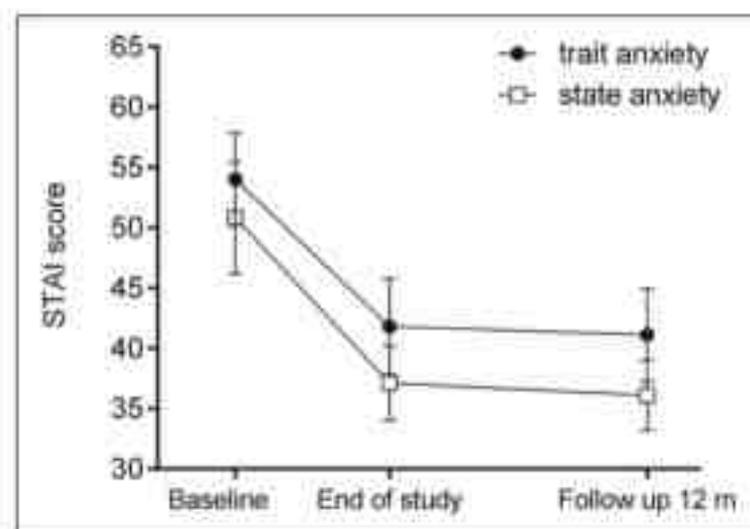


Figure 2. LTFU results of STAI state and trait scores. STAI measurements, max. score 80 points in each branch (trait anxiety and state anxiety), 20 items 4-points Likert scale), N=9, i.e. all participants who received two full-dose LSD sessions. Data are mean \pm SEM.

Figure 22 : résultat des scores STAI de l'anxiété liée à l'environnement (State Anxiety) et liée à la personnalité (Trait Anxiety)

Mesures STAI (score maximum : 80 points). N = 9, tous les participants ayant reçu deux séances de LSD à pleine dose. Les données sont moyennes \pm SEM.

Les auteurs suggèrent que les expériences induites par le LSD « ont conduit à une restructuration de la confiance émotionnelle, de la compréhension de la situation, des habitudes et de la vision du monde de la personne » mais que « les effets thérapeutiques du LSD méritent une étude plus approfondie ».

Aucun effet indésirable durable n'a été signalé.

Cette étude semble démontrer que LSD administré dans un cadre médicalement supervisé peut être sûr et peut générer des bénéfices durables chez les patients atteints d'une maladie potentiellement mortelle.

L'étude réalisée en 2014 par Gasser *et coll.* fut intégrée au sein de la méta-analyse de Galvão-Coelho *et coll.* que nous avons précédemment présenté.

Elle fut également intégrée au sein d'une autre méta-analyse dirigée par Luoma *et coll.* en 2020. (223) Celle-ci examine l'effet des psychothérapies assistées par les psychédéliques de manière plus générale (LSD, psilocybine, ayahuasca et MDMA). Les auteurs ont sélectionné neuf essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo publiés depuis 1994, soit 211 patients. Plusieurs pathologies sont étudiées : trouble de stress post-traumatique, anxiété/dépression associée à une maladie potentiellement mortelle, dépression unipolaire et anxiété sociale chez les adultes autistes.

Les résultats sont en faveur de l'efficacité des psychothérapies assistées par psychédéliques, avec une taille d'effet moyenne de 1,21 (Hedges) entre les groupes expérimentaux et les groupes placebo. Les auteurs soulignent que cette taille d'effet moyenne est « supérieure à la taille d'effet normalement mesurée dans les essais d'interventions psychopharmacologiques ou de psychothérapie. »

Dans une autre méta-analyse sur 130 patients, les effets anxiolytiques et anti-dépresseurs des psychédéliques ont été confirmés. (224)

Il semblerait que les psychédéliques montrent une plus grande efficacité lorsqu'ils sont administrés aux patients sur plusieurs séances par rapport à la séance unique, ce qui est fait dans la plupart des essais existants. (225)

Par ailleurs, ces données sont cohérentes avec les études populationnelles qui montrent que la consommation de psychédéliques est associée à une réduction de la détresse psychologique et du taux de suicide, contrairement à l'usage d'autres drogues. (226) (227)

4. Psychothérapie assistée par LSD contre les troubles post-traumatiques

Dans une étude publiée en 2022 (228), les docteurs Oehen et Gasser présentent un modèle de thérapie de groupe assistée par des psychédéliques. Ce modèle a pour but de développer davantage la méthode et à donner des orientations pour de futures recherches.

La MDMA est tout d'abord utilisé chez les patients.

Cet phényléthylamine de la classe des amphétamines connu un sort similaire au LSD : d'abord utilisé lors des psychothérapies pour traiter les troubles liés aux traumatismes, les troubles anxieux et en thérapie de couple, elle fût finalement interdite après s'être répandue en tant que drogue récréative. Des effets positifs contre l'anxiété sociale chez l'autiste et contre les troubles liés au stress post-traumatique résistants aux traitements. Les termes « empactogène » (qui déclenche l'empathie) et « entactogènes » (qui améliore les contacts sociaux) ont inventé pour décrire l'effet de sociabilisation accrue sous MDMA. La MDMA se lie à de nombreux récepteurs : des récepteurs sérotoninergiques (dont le 5HT_{2A}), adrénergiques ou encore dopaminergiques, et bloque les transporteurs présynaptiques sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques. La prise de MDMA déclenche notamment une libération de sérotonine et de dopamine au niveau centrale, ce qui en fait un puissant psychostimulant.

Dans cette étude, la plupart des patients souffrent de troubles post-traumatiques complexes. 50 patients sont soignés lors de 50 sessions.

Lors de la première phase, la MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine) est utilisé. De par ses propriétés anxiolytiques et prosocial, cette molécule est administrée pour diminuer le stress du patient, améliorer la relation thérapeute-patient et augmenter sa volonté de s'améliorer.

Si la première phase est concluante et que l'exposition aux traumatismes est mieux tolérée, le LSD a été introduit pour intensifier et approfondir le processus thérapeutique.

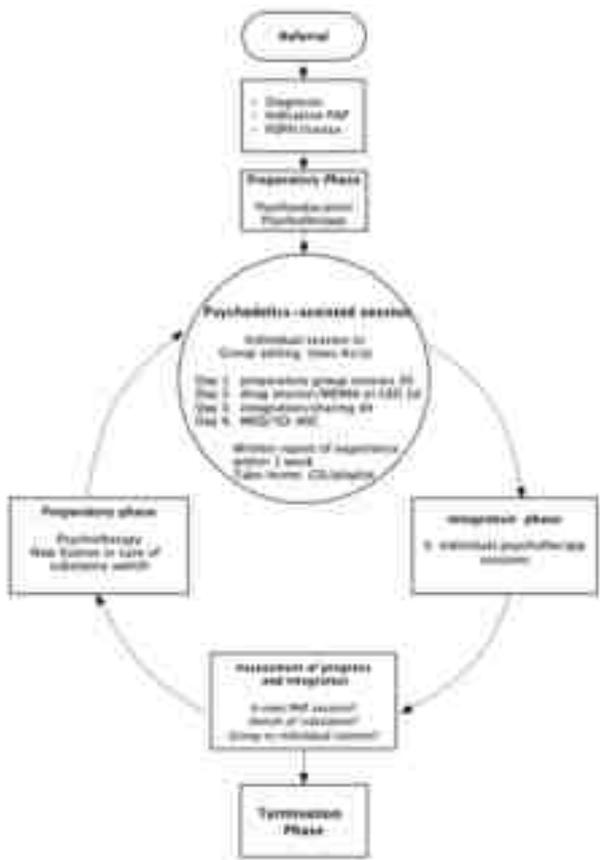


Figure 22 (228) : Organigramme résumant les différentes phases de la psychothérapie assistée par psychédéliques (PAP) selon Oehen et Gasser.

Recommandation : diagnostic, indication de PAP, license FOPH

Phase préparatoire : psychoéducation et psychothérapie

Psychothérapie assistée par psychédéliques : session individuelle ou de groupe (max. 4x/an)

J1 : Session préparatoire de groupe de 3h

J2 : Session sous MDMA ou LSD (1 dose)

J3 : intégration et partage (4h)

J4 : Test MEQ/5D-ASC

Rapport de l'expérience à écrire après 1 semaine

CD/playlist à prendre avec soi

Phase d'intégration : X sessions individuelles de psychothérapies

Évaluation des progrès et intégration : nouvelle PAP ?

Changement de substance ? Session individuelle ou de groupe ?

Phase préparatoire : Psychothérapie, nouvelle licence si changement de substance

Phase terminale

Le modèle se base sur l'idée de que l'exposition aux souvenirs du traumatisme induite par les psychédéliques peut aider le patient à mieux intégrer et accepter le traumatisme et que l'expérience mystique induite par ces substances est en corrélation avec des effets thérapeutiques.

Les patients, qui sont pour la majorité suivis par les deux psychothérapeutes Peter Oehen et Peter Gasser qui dirigent l'essai, passent tout d'abord par une phase préparatoire de psychoéducation pour permettre au patient de bénéficier au mieux de l'expérience psychédélique.

Les patients sont assignés soit directement à des séances de groupe, soit à des pré-séances préparatoires individuelles. Ces pré-séances individuelles ont pour but de dépasser une potentielle peur de l'expérience psychédélique ou de se livrer lors de séances de groupe. Les patients souffrant de céphalées en grappe, de problèmes de fin de vie ou de troubles autistiques ont notamment bénéficié de pré-séances individuelles.

Les séances de groupe assistées par psychédéliques se déroulent quatre fois par an avec 2 à 4 mois d'intervalle. Le nombre de participants dans chaque groupe est limité à douze, suivis par trois thérapeutes dont une femme.

Les séances sont très encadrées : le décor et la musique sont choisis avec soin ; les thérapeutes guident les patients durant l'expérience ; deux salles séparées sont disponibles au cas où un patient voudrait se retirer pendant un moment.

Ni. Patients	Index diagnostic	Deteriorated	Not improved	Clinically improved	Remission	Regular termination of psychotherapy	Dropout/irregular termination of treatment	Continuation of psychotherapy
Outcomes PG*								
13 (20%)	Trauma-related disorders	2	2 (15%)	8 (62%)	4 (31%)	6 (50%)	1 (7%)	6 (47%)
1 (2%)	Anxiety disorders	0	0	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
9 (25%)	Depression	0	2 (24%)	2 (22%)	3 (33%)	3 (33%)	0	1 (11%)
1 (4%)	ASD	0	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0
1 (8%)	OCD	0	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)	0
Outcomes PG*								
6 (23%)	Trauma-related disorders	0	2 (33%)	4 (67%)	0	2 (33%)	0	4 (67%)
9 (25%)	Anxiety Disorders	0	2 (22%)	4 (44%)	3 (33%)	2 (22%)	1 (11%)	5 (56%)
4 (15%)	Depression	0	2 (50%)	2 (50%)	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
1 (4%)	ASD	0	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
1 (8%)	OCD	0	0	0	1 (100%)	1 (100%)	0	0
9 (15%)	Cluster headache	1 (11%)	2 (22%)	1 (11%)	0	4 (44%)	1 (11%)	0

PG: Peak-Deliver PG; Post-Session

Tableau 5 : Résultats des évolutions cliniques (228)

Chez les patients souffrant de troubles post-traumatiques complexes, la MDMA induit d'abord une expérience agréable suivie d'une réémergence du souvenir traumatiques. Lorsque le patient revit l'expérience sans en tirer de bénéfice, il passe au LSD. Les patients qui vivent une expérience mystique positive connaissent en général une amélioration ultérieure.

Les patients souffrant de troubles post-traumatiques complexes, les symptômes sont atténués. Selon les auteurs, la régulation de leurs émotions et leurs capacités relationnelles s'améliorent à chaque séance.

Sur 21 patients atteints de troubles traumatiques, quatre ont obtenu une rémission, 13 se sont améliorés et trois ne se sont pas améliorés.

2 des 10 cas de troubles anxieux ont été en rémission, cinq cas se sont améliorés cliniquement et trois cas ne se sont pas améliorés.

Le sous-groupe TOC (trouble obsessionnel-compulsif) a montré un cas avec rémission et un cas sans amélioration. Le sous-groupe céphalées en grappe contenait uniquement un cas d'amélioration contrairement à trois cas sans amélioration et un cas avec une détérioration.

Dans le sous-groupe TSA (Trouble du Spectre Autistique), un individu s'est amélioré et l'autre ne s'est pas amélioré. Sur 10 patients dépressifs, 4 patients sont sans amélioration, 4 avec amélioration clinique et 2 sont en rémission.

5. Le LSD contre les Troubles Obsessionnels Compulsifs

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est un trouble psychiatrique sévère caractérisé par des pensées obsessionnelles et/ou des actes compulsifs. Il peut parfois être très grave et invalidant et suivre une évolution chronique. Son incidence aux États-Unis est d'environ 1,2 % par an et de 2,3 % au cours de la vie. (229)

Ce trouble est très difficile à traiter. Les thérapies conventionnelles, telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), n'ont pas une efficacité optimale. Cette pathologie implique le système sérotoninergique. Ainsi, le LSD a été testé très tôt pour cette indication. (230)

En 1962, un patient souffrant de dépression et de pensées sexuelles obsessionnelles violentes a connu une amélioration spectaculaire et significative après seulement deux doses de LSD. Ce fut le premier cas reporté concernant le TOC. (231) (232)

Aucun essai sur un nombre plus important de patients n'a été réalisé pour le LSD. En revanche, des essais sur la psilocybine, molécule agissant également sur le récepteur 5HT_{2A}, montre des résultats prometteurs, mais sur un nombre limité de patients. (233) (234)

6. Le LSD contre l'autisme

De 1959 à 1974, plusieurs études ont été réalisées sur l'autisme chez l'enfant. Les études comportent de nombreux biais et ne répondent pas à exigences méthodologiques modernes. Elles se limitent généralement à des descriptions narratives du patient et ne comportent aucune donnée quantitative. (235)

Toutefois, des études cliniques ont rapporté que le LSD améliore l'empathie et le comportement social chez l'homme. (236) L'interaction sociale étant altérée dans l'autisme, cette étude suggère une potentielle utilisation thérapeutique du LSD dans l'autisme.

Une étude chez la souris montre que l'administration répétée de LSD (30 µg/kg, une fois par jour, pendant 7 jours) favorise le comportement social, sans susciter d'effets de type antidépresseur/anxiolytique. Le LSD favorise sélectivement le comportement social en

potentialisant la transmission excitatrice du cortex préfrontal par le biais des récepteurs 5-HT2A/AMPA et de la signalisation mTOR. Les auteurs concluent que « l'activation des récepteurs 5-HT2A/AMPA/mTORC1 dans le cortex préfrontal par les drogues psychédéliques devrait être explorée pour le traitement des maladies mentales avec des déficiences du comportement social telles que le trouble du spectre autistique et le trouble d'anxiété sociale. » (237)

7. Le LSD contre les céphalées en grappe

Les céphalées en grappe sont le type céphalée le plus douloureux. Elles se caractérisent par une douleur orbitaire ou périorbitaire unilatérale, accompagnée de douleurs homolatérales dans le nez, les yeux et le visage, avec des crises d'une durée moyenne d'environ 90 minutes. (238)

En 2012, le docteur Sewell *et coll.* interrogent 53 patients souffrant de céphalées en grappe qui avaient utilisé du LSD et de la psilocybine pour traiter les crises migraineuses, en prophylaxie lors des *cluster periods* (phases durant laquelle les crises apparaissent régulièrement) et lors des périodes de rémission. Des mêmes patients peuvent participer dans ces trois groupes.

Concernant les crises migraineuses, la psilocybine a stoppé les attaques pour 22 sur 26 patients, le LSD a été efficace pour 1 des 2 patients. Utilisé en prophylaxie lors des *cluster periods* (phases durant laquelle les crises apparaissent régulièrement), la psilocybine a été jugé efficace pour diminuer l'intensité et la régularité des attaques pour 25 patients sur 48 et le LSD pour 7 sur 8 patients. La psilocybine a augmenté les phases de rémission (période durant laquelle le patient n'a pas de crises) pour 20 patients sur 22, et le LSD pour 4 patients sur 5. (239)

Le nombre limité de patients ne permet pas de conclure à un effet bénéfique du LSD et de la psilocybine sur les céphalées en grappe. Néanmoins, cette étude justifie de continuer les recherches sur les psychédéliques dans cette indication.

8. Le LSD et la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale sévère qui se caractérise par des symptômes positifs (hallucinations, délires...) et négatifs (perte de mémoire et de concentration, asociaabilité...). Les symptômes négatifs correspondent à un déclin des capacités mentales, tandis que les symptômes positifs se rajoutent à l'expérience consciente de l'individu. (240)

Le LSD fut utilisé comme un psychomimétique de la schizophrénie. Néanmoins, ce modèle fut critiqué car le LSD reproduit les symptômes positifs de la schizophrénie notamment les hallucinations, mais pas les symptômes négatifs. (1)

Deux modèles neurobiologiques existent pour expliquer la schizophrénie :

- L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

Cette théorie stipule que la schizophrénie est causée par un dysfonctionnement de des voies dopaminergiques :

- Mésolimbique : l'excès de dopamine serait responsable des symptômes positifs
- Mésocorticale : le déficit de dopamine serait responsable des symptômes négatifs

Ce modèle explique pourquoi les antipsychotiques de première génération ciblent les récepteurs dopaminergiques. Néanmoins, ce modèle fut critiqué pour sa simplification et d'autres récepteurs semblent impliqués dans la schizophrénie. (241)

L'idée d'utiliser des antagonistes des récepteurs dopaminergique a vu le jour suite à plusieurs observations.

Tout d'abord, les amphétamines, qui augmentent la libération de dopamine synaptique, augmentent également les symptômes schizophréniques. Par ailleurs, les premiers antipsychotiques, comme la chlorpromazine et l'halopéridol, bloquent le récepteur dopaminergique D2 et diminuent les symptômes schizophréniques. (242)

Les antipsychotiques de première génération, antagonistes du récepteur D2, ont alors vu le jour. Néanmoins, ces traitements ne sont pas complètement efficaces pour la majorité des patients : deux tiers des schizophrènes sont réfractaires aux antipsychotiques de première génération. Des approches thérapeutiques nouvelles ont alors vu le jour. (243) (244)

De plus, des antagonistes du récepteurs D2, comme l'éciclopride, ne montrent aucune propriété antipsychotique (245) et le récepteur D2 n'est pas surexprimé chez le schizophrène d'après des études postmortem et selon la technique de tomographie par émission de photons. (246)

- Le modèle glutamatergique de la schizophrénie

Selon ce modèle, l'altération de la fonction du récepteur glutamatergique NDMAR est responsable des symptômes de la schizophrénie.

Plusieurs éléments vont dans le sens de ce modèle :

- Le nombre de récepteurs NDMAR est très bas dans le cerveau du schizophrène (d'après des observations post-mortem). (247)
- Deux antagonistes du NDMAR, la kétamine et le PCP (phencyclidine), reproduisent le spectre complet des symptômes schizophréniques. (248)
- Des coagonistes du NDMAR (la d-serine, la glycine et le cyclosérine) qui potentialise la fonction de ce récepteur réduisent les symptômes négatifs. (249)

L'implication du récepteur D2 dans la schizophrénie a été remise en cause. Il a été suggéré que la sérotonine et le glutamate jouent un rôle plus important dans la schizophrénie. (250)

Des nouveaux antipsychotiques de deuxième génération ont alors vu le jour. Ces molécules se lient à la fois au récepteur dopaminergique D2 et au récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}, mais la pertinence clinique de l'antagonisme du 5-HT_{2A}R pour les antipsychotiques est toujours discuté. (250)

Un modèle uniquement sérotoninergique est aujourd'hui jugé trop simpliste, mais plusieurs éléments, même s'ils sont parfois contradictoires, suggèrent le rôle du récepteur 5-HT_{2A} dans la schizophrénie :

- Le LSD reproduit les symptômes positifs de la schizophrénie ; (1)
- Le nombre de récepteurs 5HT_{2A} est diminué dans le cortex préfrontal du schizophrène ; (251)
- L'affinité des récepteurs 5HT_{2A} est diminuée dans le cortex frontal du schizophrène ; (252)
- Les antipsychotiques de deuxième génération, inhibiteur du récepteur 5HT_{2A}, montrent de bonnes efficacités et diminuent la densité des récepteurs 5HT_{2A} ; (253)
- L'expression du 5HT_{2A} est diminuée chez le schizophrène. (254)

Néanmoins, des inhibiteurs sélectifs de 5HT_{2A} ont montré des efficacités faibles comme antipsychotique, l'éplivanserine par exemple. (255) Ces résultats suggèrent un modèle qui prend en compte à la fois les voies sérotoninergiques mais aussi dopaminergiques et glutamatergiques.

Concernant le glutamate, ce neurotransmetteur semble impliqué dans la schizophrénie car les inhibiteurs du NMDAR déclenchent des symptômes schizophréniques. Une dimérisation entre le récepteur 5HT_{2A} et mGlu2 a été observé et explique le lien entre sérotonine et glutamate dans la schizophrénie. Lorsqu'un agoniste du récepteur mGlu 2/3 se fixe sur son récepteur, le récepteur 5HT_{2A} est inhibé et cela limite les symptômes positifs. (256)

Les agonistes du récepteur mGlu2/3 sont donc de potentiels antipsychotiques.

Des études ont montré que les effets hallucinogènes du LSD passent par les récepteurs 5HT_{2A} hétérodimérisés. (256)

Un modèle d'équilibre entre les deux récepteurs dimérisés a été proposé : (257)

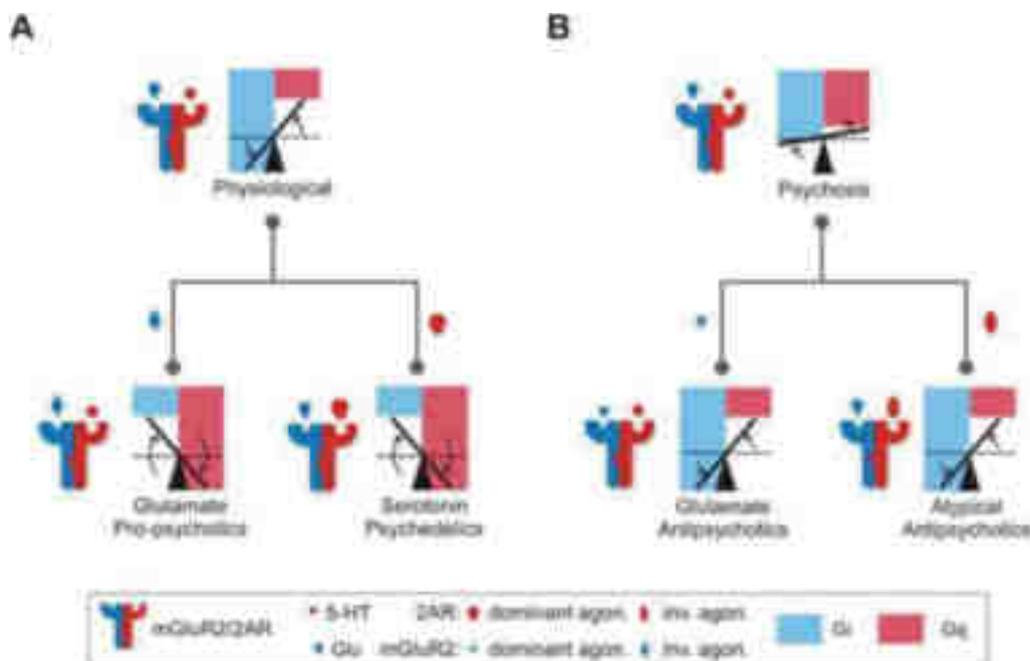


Figure 23 : Modèle d'équilibre Gi-Gq du mécanisme d'action des médicaments antipsychotiques et psychédéliques par le complexe mGluR2/2AR

Un équilibre entre les deux récepteurs s'établit. L'activation tantôt de Gi (mGlu2) ou tantôt de Go (5HT_{2A}) explique les effets en aval du complexe. En condition physiologique, la voie Gi est augmenté par rapport à Gq.

A : Les psychédéliques sérotoninergiques inversent l'équilibre (forte diminution de Gi, forte augmentation de Gq).

B : La perturbation de l'équilibre optimal dans les états psychotiques (diminution de Gi, augmentation de Gq) peut être compensée par les antipsychotiques (clozapine et rispéridone) qui rétablissent l'équilibre Gi-Gq (augmentation de Gi et diminution de Gq). (257)

Ainsi, la schizophrénie s'explique par un déséquilibre de la balance Gi-Go : l'activité du récepteur mGlu2 est diminuée et l'activité du 5HT_{2A} est augmentée. Les agonistes du mGlu2 pourrait rééquilibrer ce système pour revenir à un équilibre physiologique. (257)

En conclusion, la convergence de l'étude des psychédéliques et de la schizophrénie ont conduit à une meilleure compréhension de la pathologie et de ses potentiels pharmacothérapies.

9. Le LSD et la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurologique progressive caractérisée par un dépôt extracellulaire de protéines amyloïdes et des agrégats intracellulaires de protéines tau qui, lorsqu'ils s'accumulent, sont associés à divers processus pathologiques, notamment des lésions microtubulaires, une perturbation du transport axonal et, finalement, la mort cellulaire correspondant à une apoptose neuronale cholinergique. L'hippocampe, une structure liée à l'apprentissage en plus d'un site de neurogenèse, est particulièrement vulnérable à la pathologie de la maladie d'Alzheimer et l'une des premières zones du cerveau à être affectée par la maladie. (258)

Actuellement, il n'existe aucun traitement de fond pour la maladie d'Alzheimer ou tout autre sous-type de démence. Le LSD et les autres drogues psychédéliques pourraient jouer un rôle thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer et la démence en raison de leur capacité à stimuler la neurogenèse, à augmenter la neuroplasticité et à réduire la neuroinflammation. (259)

Le récepteur 5HT_{2A} se trouve en concentrations élevées dans les régions du cerveau vulnérables à la démence, comme le cortex préfrontal et l'hippocampe. Une densité réduite du 5HT_{2A}-R dans les zones du cerveau responsables des processus clés de la mémoire est associée à de moins bonnes performances cognitives. (260) (261)

Chez le rat, l'activation du récepteur 5HT_{2A} par une dose moyenne de psilocybine (0,13 mg/kg) améliore l'apprentissage.

Chez la souris, l'activation de ce récepteur améliore la potentialisation à long terme de l'hippocampe et permet la reconsolidation du conditionnement de la peur dans l'amygdale, confirmant le rôle du récepteur 5HT_{2A} dans la neuroplasticité. (262) (263)

Cet effet peut être reproduit chez le rat et le lapin par des psychédéliques à très faible dose mais est aboli par des doses plus élevées. (264) (265)

Ces premiers résultats chez l'animal suggèrent un rôle du 5HT_{2A} dans l'apprentissage et pourrait conduire à une pharmacothérapie dans la maladie d'Alzheimer pour améliorer voire traiter l'état pathologique du patient.

10. Microdosage de LSD

Le microdosage de LSD consiste à ingérer une faible dose de LSD qui n'induit pas d'hallucinations dans le but d'améliorer les capacités mentales comme la créativité ou la concentration, ou bien de réduire le stress, l'anxiété ou la dépression. Les doses varient de 6 à 25 µg de LSD, elles sont souvent espacées de quelques jours d'écart et s'étalent sur des périodes longues allant jusqu'à plusieurs semaines.

Cette pratique voit le jour avec les travaux de James Fadiman, qui recueille des milliers de témoignages sur le microdosage, avant de se propager chez le grand public. Cependant, la recherche académique sur le microdosage ne fait que voir le jour depuis quelques années. (266) (267)

Les effets rapportés vont d'une humeur plus positive à une amélioration des relations avec les autres et leur environnement. Dans l'ensemble, ces effets semblent correspondre aux effets des doses psychédéliques complètes mais sans les effets hallucinatoires. (268)

Le professeur Johnstad a mené une série d'entretiens avec des pratiquants du microdosage qui ont fait état de résultats généralement positifs, notamment une amélioration de l'humeur, des niveaux d'énergie et de la cognition. (269)

Dans une étude ouverte, Prochazkova *et coll.* ont constaté que le microdosage de psilocybine entraînait une augmentation d'indicateurs de la créativité. Les pratiquants ont rapporté des niveaux réduits d'attitudes et d'émotions négatives et une augmentation de la sagesse, de l'ouverture d'esprit et de la créativité, par rapport aux personnes qui n'avaient jamais pris de microdose. (270)

Une étude observationnelle de 2019 évalue le ressenti de 98 participants pratiquant le microdosage pendant 6 semaines.

Les questionnaires rapportent que les participants sont plus connectés à leurs environnements, plus contemplatifs, plus concentrés, plus heureux, plus productifs et ressentent un plus grand bien-être le jour de la prise. Néanmoins, seulement la concentration et la productivité restent significativement améliorées deux jours après la prise. Cette étude est en contradiction avec l'idée que les effets du microdosage persistent dans le temps.

En comparant les réponses avant et après la période de microdosage, les questionnaires montrent une diminution moyenne significative en termes de dépression, de stress et de distraction. Au contraire, la concentration augmente et l'instabilité émotionnelle augmente légèrement.

Ces résultats sont cohérents avec les attentes de personnes questionnés sur le sujet n'ayant jamais tenté le microdosage. Les résultats sur l'instabilité émotionnelle font exception. (271)

A ce jour, l'étude la plus rigoureuse sur le plan scientifique est une étude en double aveugle contrôlée par placebo réalisée par Yanakieva *et coll.* Cette étude a montré de légers changements dans la perception du temps après le microdosage, plus précisément une dilatation du temps des intervalles de l'ordre de la supraseconde de manière dose-dépendante. La perception du temps étant un élément important dans de nombreuses fonctions psychologiques telle que la concentration, ces résultats suggère que le microdosage a un impact sur les fonctions psychologiques et l'état de conscience. (272)

Une méta-analyse réalisée par Kuypers de 2020 sur 14 études expérimentales évaluant le microdosage de psychédéliques montre que le LSD (10-20 µg) et la psilocybine (<1-3 mg) ont des effets positifs subtils sur différents processus cognitifs (perception du temps, pensée convergente et divergente) et sur des régions du cerveau impliquées dans les processus affectifs. Elle suggère que le microdosage pourrait jouer un rôle dans la dépression en améliorant la flexibilité cognitive, ce qui pourrait conduire à une diminution de la rumination. Néanmoins, si la majorité des participants font état d'une expérience agréable, des cas avec anxiété et cycles d'humeur dépressifs et euphoriques ont aussi été observés.

La méta-analyse confirme que de faibles doses sont bien tolérées chez des volontaires sains et n'ont que des effets minimes sur les mesures physiologiques. (273)

Le nombre d'études sur le sujet est limité. De plus, les échantillons sont toujours très faibles. Les effets observés sur la cognition ou l'humeur ne sont jamais très prononcés.

De ce fait, des essais cliniques contrôlés par placebo sont nécessaires pour comprendre les effets potentiellement bénéfiques du microdosage.

En 2021, le plus grand essai contrôlé par placebo est publié. Réalisé sur 191 participants, cet essai évalue l'efficacité du microdosage de LSD et de psilocybine par rapport à un placebo.

La particularité de cette étude est que le double-aveugle est réalisé par les participants eux-mêmes : des instructions en ligne sur la façon d'intégrer le contrôle placebo dans leur routine de microdosage sans supervision clinique leur est transmis.

Des améliorations significatives de l'état émotionnel et de la créativité ainsi que de l'anxiété ont été mesurées aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe pratiquant le microdosage. Cette étude démontre un fort effet placebo lié au microdosage qui peut être expliqué par une forte attente des participants.

Les résultats confirment les avantages du microdosage rapportés anecdotiquement mais suggèrent qu'ils peuvent être expliqués par l'effet placebo plutôt que par une action purement pharmacologique. (274)

11. Essais cliniques en cours

ClinicalTrials.gov Search Results 10/17/2022

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
1	The Role of Personal Experience for the Therapeutic Attitude in the Context of Substance-assisted Therapy Training	Not yet recruiting	No Results Available	•Personal Experience of Substance-assisted Therapy Using Psilocybin, MDMA, and LSD	•Drug: MDMA, LSD, psilocybin	
2	Minidosing Lysergic Acid Diethylamide (LSD) for Chronic Cluster Headache	Not yet recruiting	No Results Available	•Chronic Cluster Headache	•Drug: LSD tartrate •Drug: Placebo	
3	LSD Treatment for Persons With Alcohol Use Disorder	Not yet recruiting	No Results Available	•Alcohol Use Disorder (AUD)	•Drug: LSD •Drug: Active placebo	•University Hospital of Psychiatry, University of Basel, Basel, Switzerland •University Hospital of Psychiatry, University of Bern, Bern, Switzerland •Service d'Addictologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland
4	Effects of LSD on Neuroplasticity in Healthy Subjects	Recruiting	No Results Available	•Healthy	•Drug: Lysergic Acid Diethylamide	•University of Fribourg, Fribourg, FR, Switzerland
5	Effects of SERT Inhibition on the Subjective Response to LSD in Healthy Subjects	Not yet recruiting	No Results Available	•Healthy	•Drug: Paroxetine •Drug: Lysergic Acid Diethylamide •Drug: Placebo	•Clinical Pharmacology & Toxicology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
6	LSD Base and LSD Tartrate Bioequivalence and Bioavailability in Healthy Subjects	Recruiting	No Results Available	•Healthy	•Drug: Lysergic Acid Diethylamide Base oral drinking solution •Drug: Lysergic Acid Diethylamide Base solid orodispersible film •Drug: Lysergic Acid Diethylamide Tartrate oral drinking solution •Drug: Lysergic Acid Diethylamide Tartrate intravenous administration •Other: LSD Placebo	•Clinical Pharmacology & Toxicology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
7	Effect of Ketanserin After LSD Administration	Completed	No Results Available	•Healthy	•Drug: Lysergic Acid Diethylamide •Drug: Ketanserin Placebo •Drug: Ketanserin	•Clinical Pharmacology & Toxicology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
8	Effects of MDMA Co-administration on the Response to LSD in Healthy Subjects	Completed	No Results Available	•Healthy	•Drug: Lysergic Acid Diethylamide •Drug: 3,4-methylenedioxymethamphetamine •Other: LSD Placebo •Other: MDMA Placebo	•University Hospital Basel, Clinical Trial Unit, Basel, BS, Switzerland
9	A Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Very Low Dose LSD in Healthy Volunteers Aged 55-75 Years	Completed	No Results Available	•Healthy Volunteers	•Drug: Lysergic acid diethylamide (LSD) 5µg •Drug: Lysergic acid diethylamide (LSD) 10µg •Drug: Lysergic acid diethylamide (LSD)20 µg •Drug: Placebo	
10	Comparative Acute Effects of LSD, Psilocybin and Mescaline	Active, not recruiting	No Results Available	•Healthy	•Drug: LSD •Drug: Psilocybin •Drug: Mescaline •Other: Placebo	•University Hospital Basel, Clinical Trial Unit, Basel, BS, Switzerland
11	LSD Therapy for Persons Suffering From Major Depression	Active, not recruiting	No Results Available	•Major Depressive Disorder	•Drug: LSD	•Universität Psychiatrische Kliniken, Basel, Basel-Stadt, Switzerland
12	Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as Treatment for Cluster Headache	Recruiting	No Results Available	•Cluster Headache	•Drug: Lysergic Acid Diethylamide •Drug: Placebo	•Clinical Pharmacology & Toxicology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
13	Direct Comparison of Altered States of Consciousness Induced by LSD and Psilocybin	Completed	No Results Available	•Healthy	•Drug: LSD •Drug: Psilocybin	•Clinical Pharmacology & Toxicology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
14	Role of the Serotonin 5-HT2A Receptor in LSD-induced Altered States of Consciousness (LDR-Study)	Completed	No Results Available	•Healthy	•Drug: LSD •Drug: Placebo	•University Hospital, Basel, Switzerland
15	LSD Treatment in Persons Suffering From Anxiety Symptoms in Severe Somatic Diseases or in Psychiatric Anxiety Disorders	Completed	No Results Available	•Patients •Anxiety Disorders	•Drug: LSD •Drug: Placebo	•University Hospital Basel, Basel, BS, Switzerland •Private Practice P.Gasser, Solothurn, SO, Switzerland
16	Psychological, Physiological, Endocrine, and Pharmacokinetic Effects of LSD in a Controlled Study	Completed	No Results Available	•Healthy	•Drug: Placebo •Drug: LSD	•University Hospital Basel, Basel, Basel-Stadt, Switzerland
17	Lysergic Acid Diethylamide (LSD)-Assisted Psychotherapy in People With Illness-related Anxiety	Completed	Has Results	•Anxiety	•Drug: 200 mcg LSD •Drug: 20 mcg LSD •Behavioral: Therapy	•Private Practices of Peter Gasser MD, Solothurn, Switzerland

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

Figure 24 : principales études cliniques en cours sur le LSD, selon clinicaltrials.gov

17 études cliniques sont en cours en Suisse. Les indications sont variées : céphalées en grappe, alcoolisme, dépression, anxiété ... Le microdosage est également testé, ainsi que des études plus fondamentales sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du LSD, ses effets ou ses interactions. (9)

D. Limitations de la thérapie psychédélique

Les recherches sur le LSD et les psychédéliques ont suscité beaucoup d'espoirs pour combler le manque d'innovation en psychiatrie.

Néanmoins, les études sur le sujet sont limitées. Tout d'abord, les essais ne concernent jamais que quelques patients. De plus, la recherche sur les psychédéliques se heurte à plusieurs défis d'ordre méthodologique, législative, psychologique et éthique.

1. Limitation méthodologique

Une attention particulière doit être portée à la méthodologie des essais cliniques sur le LSD et plus généralement sur les psychédéliques. En effet, deux facteurs propres à ces substances peuvent entraîner une surestimation des effets thérapeutiques (66) :

- Un facteur d'attente très important : les attentes qu'ont les participants ou les expérimentateurs sur les effets d'une molécule testée peuvent influencer les résultats de l'étude. Les patients ont très souvent un espoir très fort de voir leur situation s'améliorer grâce à ces substances et cela représente un biais supplémentaire dans les études. (274)
- Démasquage du groupe « LSD » et « placebo » : les effets du LSD sont très vite identifiables aussi bien par le patient que par l'investigateur. Ces effets « démasquent » le groupe LSD et le groupe placebo, le double-aveugle peut alors être difficile à mettre en place. (275)

L'examen rétrospectif du maintien du masquage est rarement rapporté et lorsqu'il l'est, il révèle souvent que le masquage n'a pas été maintenu. (66)

Pour contrebalancer ces limitations, plusieurs éléments peuvent être mis en place lors de l'essai (66) :

- Mesure tout au long de l'essai de l'effet d'attente via des questionnaires tels que le CEQ (Credibility/Expectancy Questionnaire) ou le SETS (Stanford Expectation of Treatment Scale). Il est également important de différencier les participants naïfs ou non aux drogues psychédéliques, car ils peuvent avoir des attentes différentes.
- Mesure du démasquage en demandant aux participants s'ils pensent être dans le groupe placebo ou non.

- Prépublication complète des protocoles d'essais. Une attention particulière quant aux informations fournies aux patients doit y figurer, tel que le PIS (Participants Information Sheets). Le contexte socioculturel des participants peut également permettre de mieux interpréter les données.
- L'intégration dans le groupe placebo exclusivement des participants qui pensent être dans le groupe traitement.
- L'utilisation d'un placebo actif.
- L'utilisation de doses faibles de psychédéliques comme placebo. Le comité d'éthique peut autoriser que le patient ne soit pas informé que le groupe placebo contient une substance active. Cette omission renforce la croyance du participant d'être dans le groupe traitement.

Différents placebo ont été essayés lors des études sur le LSD. Il est à noter que l'utilisation de placebos différents rend difficile la comparaison des études entre elles. De plus, il n'y pas de placebo standardisé pour le LSD aujourd'hui. (275)

- Le balanced placebo design. Il s'agit d'une méthode expérimentale évaluant l'attente et les effets des médicaments. Les participants sont séparés en quatre groupe :
 - (1) recevant un médicament actif et informés qu'ils reçoivent un médicament actif ;
 - (2) recevant un médicament actif et informés qu'ils reçoivent un placebo ;
 - (3) recevant un placebo et informés qu'ils reçoivent un médicament actif ;
 - (4) recevant un placebo et informés qu'ils reçoivent un placebo.

Le groupe (1) fournit des informations sur les effets à la fois de la drogue et de l'effet d'attente. Dans le groupe (2), l'effet d'attente est supprimé car les patients pensent qu'ils reçoivent un placebo, les effets pharmacologiques purs peuvent être étudiés. Dans le groupe (3), l'effet d'attente peut être mesuré.

2. Limitation législative

Les limitations sont aussi d'ordre législatives : la Suisse est le seul pays à avoir réautorisé la recherche sur le LSD. L'Office fédéral de la santé publique a notamment accordé des autorisations spéciales à une quinzaine de psychiatres suisses pour l'utilisation psychothérapeutique de la MDMA et du LSD. (276)

3. Limitation psychologique et danger

Le LSD provoque une expérience extrêmement personnelle au patient. Ainsi, elle peut être vécue de manière très différente d'une personne à une autre. La dimension psychologique est primordiale dans l'utilisation des drogues hallucinogènes. (204)

Le badtrip n'est pas rare chez les consommateurs de ces drogues. Celui-ci se traduit par une angoisse pendant la prise et parfois après. Néanmoins, un ensemble d'entretiens avec des personnes ayant vécu un ou des badtrip(s) a montré que comment cette expérience peut être intégrée par l'individu et comment elle peut avoir des conséquences positives sur la vie de l'individu. (204)

L'HPPD (Hallucination Persisting Perception Disorder), beaucoup plus rare, est un trouble à prendre en compte dans la recherche sur les psychédéliques. Pour éviter celui-ci, l'ensemble des atteintes psychiatriques personnelles et familiales du participant doit être passé en revue. (205)

Concernant les autres effets à long-terme du LSD, ils ne sont pas, pour le moment, bien documentés, bien que de premières études suggèrent une amélioration de certains traits de personnalité comme l'optimisme. L'impact d'une expérience hallucinogène, qui peut être mystique, doit être mieux compris pour envisager des essais à plus grandes échelles. (120)

4. Limitation éthique

Selon les principes éthiques de la SÄPT (Société Suisse des Médecins pour la Thérapie Psycholytique) de la psychothérapie assistée par psychédéliques, l'administration de drogue psychédélique doit être un acte « responsable et adapté au patient » (277) :

- Avant toute séance psychothérapeutique, les avantages et inconvénients de l'utilisation de substances psychédéliques doivent être évalués par des médecins ;
- Le principe de « mindset and settings » doit être scrupuleusement respecté. Le patient doit être dans un environnement apaisant et suivi pendant tout le processus par un ou des psychothérapeutes ;
- Le psychothérapeute doit être formé pour ce type de séances ;

- Tous types d'influences (idéologiques, politiques ou religieuses...) est proscrite. La relation patient-thérapeute se doit d'être bienveillante et professionnelle.

5. Perspectives actuelles

A noter que la recherche sur les psychédéliques ne se limite pas seulement à évaluer l'efficacité de ces substances comme traitement potentiel. Elle a notamment permis de mieux comprendre certaines pathologies telles que la schizophrénie avec l'hétérodimère 5HT_{2A}-mGlu2. Elle a également permis d'identifier de molécules non-hallucinatoires dérivées du LSD utilisées en thérapie.

Pour exemple, la recherche sur les psychédéliques a permis de découvrir :

- Des molécules activant le récepteur 5HT_{2A} avec des effets anxiolytiques et antidépresseurs du 5HT_{2A}, sans propriétés hallucinatoires (278) ;
- Le BOL-148 (2-bromo-LSD) dans les céphalées en grappe (279) (280) (281)
- Le dibenzofuranyléthylamine (DOI), un agoniste 5-HT_{2A/2C} non sélectif, qui diminue l'anxiété chez l'animal. (282) (283) (284)
- Que les agonistes du glutamate représentent de potentiels antipsychotiques contre la schizophrénie. (256)

D. Conclusion

Le LSD a connu une histoire tourmentée. D'abord, panacée des psychiatres dans les années 60, puis interdite dans les années 70, la molécule revient aujourd'hui sur le devant de la scène accompagnée d'autres psychédéliques. Ce renouveau de la recherche psychédélique répond aux normes méthodologiques, que les premières études n'ont pas remplies. Il suscite un regain d'espoir au sein du milieu psychiatrique qui a grand besoin d'innovation. Les patients atteints de trouble mentaux sont nombreux et les thérapies sont limitées.

Dans ce contexte, les premiers éléments suggèrent un potentiel bénéfique du LSD pour de nombreuses pathologies : alcoolisme, anxiété, dépression, TOC etc...

Néanmoins, ces études se heurtent à de nombreuses limitations. Aujourd'hui, les preuves sont insuffisantes pour permettre une commercialisation de la molécule. Néanmoins, ces études justifient de continuer les recherches dans ce domaine.

La recherche sur les psychédéliques a par ailleurs permis de comprendre le fonctionnement cérébral physiologique et pathologique et a permis d'élaborer de nouvelles molécules non-hallucinogènes tout aussi prometteuses.

“LSD’s action is thus primarily not psychotomimetic, psychotherapeutic, creative, or even spiritual—but just what it is: mind-manifesting. It acts as a mirror and magnifying glass to its user’s state of mind. “

« L'action du LSD n'est donc pas principalement psychotomimétique, psychothérapeutique, créative ou même spirituelle, mais juste ce qu'elle est : une manifestation de l'esprit. Il agit comme un miroir et une loupe sur l'état d'esprit de son consommateur. »

Ido Hartosohn (285)

Références bibliographiques

1. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther.* 2008 Winter;14(4):295-314. doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x. PMID: 19040555; PMCID: PMC6494066.
2. Jérôme Fourquet et Marion Chasles-Parrot, *Les Français et le cannabis*, Paris, IFOP, 2018. <https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/06/115516-Rapport-publié.pdf>
3. LSD: The Problem-Solving Psychedelic, by P.G. Stafford and B.H. Golightly Published by Award ydoks, 1967
4. Leo E. Hollister, « Drug-induced psychoses and schizophrenic reactions: a critical comparison », *Annals of the New York Academy of Sciences*, 96, 13 janvier 1962, p. 80-92.
5. Psycholytic and Psychedelic. Therapy Research 1931-1995: A Complete International Bibliography. Compiled and introduced by. Torsten Passie MD, MA.
6. Annelie Hintzen et Torsten Passie, *The Pharmacology of LSD: A Critical Review*, Oxford, Oxford University Press, 2010, p. 5.
7. World Health Organization Technical Report Series No. 437: WHO Expert Committee on Drug Dependence. Seventeenth Report. Geneva 1970.
8. Dyck E. Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can J Psychiatry.* 2005 Jun;50(7):381-8. doi: 10.1177/070674370505000703. PMID: 16086535.
9. Clinical trials. (recherché: LSD) 59 Studies found for: lsd. [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=lsd&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
10. Whiteford, Harvey A; Degenhardt, Louisa; Rehm, Jürgen; Baxter, Amanda J; Ferrari, Alize J; Charlson, Fiona J; Norman, Rosana E; Flaxman, Abraham D; Johns, Nicole; Burstein, Roy; Murray, Christopher JL; Vos, Theo (2013). *Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet*, 382(9904), 1575–1586. doi:10.1016/S0140-6736(13)61611-6
11. "LSD profile (chemistry, effects, other names, synthesis, mode of use, pharmacology, medical use, control status)". *EMCDDA*. [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd_fr
12. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Oct;42(11):2114-2127. doi: 10.1038/npp.2017.86. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447622; PMCID: PMC5603820. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28447622/>
13. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 5761, Lysergide" *PubChem*, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lysergide>. consulté le 29 Septembre, 2022.
14. Sarah Kerrigan, LSD remains a mysterious and challenging drug. *Clinical & Forensic Toxicology News*, Mars 2000
15. Shulgin, A., & Shulgin, A. (1997). *TiHKAL: The continuation* (Vol. 546). Berkeley: Transform Press.
16. Nichols DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). *ACS Chem Neurosci.* 2018 Oct 17;9(10):2331-2343. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00043. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29461039.
17. Stoll, A., and Hofmann, A. (1943) 96. Partialsynthesen von alkaloiden vom typus des ergobasins. *Helv. Chim. Acta* 26 (3), 944–965.
18. Greiner T, Burch NR, Edelberg R (February 1958). "Psychopathology and psychophysiology of minimal LSD-25 dosage; a preliminary dosage-response spectrum". *A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry.* 79 (2): 208–10. doi:10.1001/archneurpsyc.1958.02340020088016
19. LSD dosage by erowid, [Internet]. [cité 14 avr 2016]. Disponible sur: https://www.erowid.org/chemicals/lsd/lsd_dose.shtml
20. Polito V, Stevenson RJ (February 6, 2019). "A systematic study of microdosing psychedelics". *PLOS ONE.* 14 (2): e0211023. doi:10.1371/journal.pone.0211023
21. Guidelines for Drugs of Abuse Testing. Vers EN 2021-03-25. Swiss Guidelines Committee for Drugs of Abuse Testing (SCDAT). http://www.scdat.ch/documents/SCDAT_Guidelines_vers_EN_2021_03_25.pdf consulté le 5 octobre 2022
22. Dolder PC, Schmid Y, Steuer AE, Kraemer T, Rentsch KM, Hammann F, Liechti ME. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokin.* 2017 Oct;56(10):1219-1230. doi: 10.1007/s40262-017-0513-9. PMID: 28197931; PMCID: PMC5591798.
23. Les molécules de type « 25x-NBOMe », Magali Martinez, Agnès Cadet-Taïrou, Thomas Néfau avec les coordinateurs des sites TREND [Internet]. [cité 14 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxmxx6.pdf>
24. Waggmann L, Richter LHJ, Kehl T, Wack F, Bergstrand MP, Brandt SD, Stratford A, Maurer HH, Meyer MR. In vitro metabolic fate of nine LSD-based new psychoactive substances and their analytical detectability in different urinary screening procedures. *Anal Bioanal Chem.* 2019 Jul;411(19):4751-4763. doi: 10.1007/s00216-018-1558-9. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617391.
25. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction* 2004; 99: 686–96.
26. Nutt DJ, King LA, Phillips LD; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet.* 2010 Nov 6;376(9752):1558-65. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21036393.
27. Dubus, Z. (2021). Le traitement médiatique du LSD en France en 1966 : de la panique morale à la fin des études cliniques. *Cygne noir*, (9), 36–62. <https://doi.org/10.7202/1091460ar>
28. A. Hofmann, *Die Mutterkornalkaloide* (F. Enke Verlag, Stuttgart, 1964)
29. G. Berger, *Ergot and Ergotism* (Gurney and Jackson, London, 1931)
30. Stoll, A., & Hofmann, A. (1965). The ergot alkaloids. In *The alkaloids: chemistry and physiology* (Vol. 8, pp. 725-783). Academic Press.
31. Hofmann A (2009). *LSD, my problem child: reflections on sacred drugs, mysticism, and science* (Fourth ed.). Santa Cruz, CA: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies.

32. Holze F, Vizeli P, Müller F, Ley L, Duerig R, Varghese N, Eckert A, Borgwardt S, Liechti ME. Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Feb;45(3):462-471. doi: 10.1038/s41386-019-0569-3. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31733631; PMCID: PMC6969135.
33. Cerletti, A. (1958). The LSD-Psychosis: I. Pharmacological Aspects of the LSD Psychosis. In M. Rinkel (Ed.) & H. C. B. Denber (Collaborator), *Chemical concepts of psychosis: Proceedings of the Symposium on Chemical Concepts of Psychosis held at the Second International Congress of Psychiatry in Zurich, Switzerland, September 1 to 7, 1957* (pp. 63–74). McDowell, Obolensky. <https://doi.org/10.1037/11190-004>
34. ESSMAN, WALTER B. (1967). CHANGES IN LOCOMOTOR ACTIVITY AND BRAIN CHEMISTRY FOLLOWING LSD-25 ADMINISTRATION IN MICE. *Psychological Reports*, 20(1), 124–126. doi:10.2466/pr0.1967.20.1.124
35. Everts, E. V. (1956). Some effects of bufotenine and lysergic acid diethylamide on the monkey. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*, 75(1), 49-53.
36. Adey, W. R., Bell, F. R., & Dennis, B. J. (1962). Effects of LSD-25, psilocybin and psilocin on temporal lobe EEG patterns & learned behavior in the cat. *Neurology*.
37. Purpura, D. P. (1956). Electrophysiological analysis of psychotogenic drug action: I. Effect of LSD on specific afferent systems in the cat. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*, 75(2), 122-131
38. Groh, G., & Lemieux, M. (1968). The effect of LSD-25 on spider web formation. *International Journal of the Addictions*, 3(1), 41-53.
39. Peter N. Witt (1971). *Drugs alter web-building of spiders: A review and evaluation*. , 16(1), 98–113. doi:10.1002/bs.3830160109
40. Abramson, H. A., & Evans, L. T. (1954). Lysergic acid diethylamide (LSD 25): II. Psychobiological effects on the Siamese fighting fish. *Science*, 120(3128), 990-991.
41. WRIGHT AM, MOCRHEAD M, WELSH JH. Actions of derivatives of lysergic acid on the heart of *Venus mercenaria*. *Br J Pharmacol Chemother*. 1962 Apr;18(2):440-50. doi: 10.1111/j.1476-5381.1962.tb01422.x. PMID: 14008412; PMCID: PMC1482118.
42. SOLMS H. Lysergsäure-monoäthylamid (LAE), ein neuartiges Psychotikum mit sedativer Wirkung aus dem Mutterkorn [Lysergic acid monoethylamide, a new ergot derivatives with sedative effect in psychiatric medication]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1954;73(1-2):440-4. German. PMID: 13195594.
43. Burillo-Putze G, López Briz E, Climent Díaz B, Munné Mas P, Nogue Xarau S, Pinillos MA, Hoffman RS. Drogas emergentes (III): plantas y hongos alucinógenos [Emergent drugs (III): hallucinogenic plants and mushrooms]. *An Sist Sanit Navar*. 2013 Sep-Dec;36(3):505-18. Spanish. doi: 10.4321/s1137-66272013000300015. PMID: 24406363.
44. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia*. 1998 Sep;18(7):421-35. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1807421.x. PMID: 9793694.
45. STOLL. Arthur W. (1947): Lysergsäure-diethylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. [Lysergic Acid Diethylamide, a Phantasticanl of the Ergot Class.] *Schweizer Archiv fUr Neurologie und Psychiatrie* 60: 279-323.
46. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016 Apr;68(2):264-355. doi: 10.1124/pr.115.011478. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2016 Apr;68(2):356. PMID: 26841800; PMCID: PMC4813425.
47. OSMOND H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci*. 1957 Mar 14;66(3):418-34. doi: 10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x. PMID: 13425232.
48. Akpınar S, İtil T, Marasa J, Marrazzi A. Blocking Effect of Chlorpromazine on LSD-25 Induced Clinical and Digital Computer Analyzed EEG Changes. *Clinical Electroencephalography*. 1972;3(4):224-232. doi:10.1177/155005947200300403
49. L'Hypnotisme et la suggestion dans leurs rapports avec la médecine légale (1897), Hippolyte Bernheim
50. Schrenck-Notzing, F. v.: Die Bedeutung narcotischer Miel für den Hypnotismus. Leipzig 1891.
51. Grinker, R.R. / Spiegel, J.P.: *War Neuroses*. Philadelphia/Toronto 1945.
52. BARONI, Dario (1931): *Gestandnisse im Meskalinrausch*. [Confessions un der Mescaline Intoxication.] *Psychoanalytische Praxis* 1: 145-149.
53. *Psychoalytic and Psychedelic Therapy Research 1931-1995 : a complete international bibliography*. T.Passie. 1997. Laurentius Publisher
54. LEUNER, Hanscarl (1967): Basic Functions Involved in the Psychotherapeutic Effect of Psychotomimetics. In: Brill, H. (ed.): *Neuro-Psycho-Pharmacology*. Medica 1967, pp. 445-448.
55. Sandison, R.A. / Spencer, A.M.: The Therapeutic Value of Lysergic Acid Diethylamide in Mental Illness. In: *Journal of Mental Science* 100 (1954): 491-507.
56. Leuner, H.: *Psychotherapie in Modellpsychosen*. In: Speer, Ernst (ed.): *Kritische Psy chotherapie*. Stuttgart 1959, pp, 94-102.
57. the big retrospective surveys for complications of therapeutic use of LSD: Cohen, S. (1960) and Malleson, N. (1971) (cf. note 20) which include 45000 applications.
58. Hoffer, A.: *A Program for the Treatment of Alcoholism: LSD, Malvaria and Nicotinic Acid*. Disponible sur : Abramson, H.A. (ed.): *The Use of LSD in Psychotherapy and Alcoholism*. Indianapolis/ New York/Kansas City 1967, p. 343-406.
59. La Barre W. Peyotl and mescaline. *J Psychedelic Drugs*. 1979 Jan-Jun;11(1-2):33-9. doi: 10.1080/02791072.1979.10472090. PMID: 392117.
60. AYAHUASCA : UNE SYNTHÈSE INTERDISCIPLINAIRE, Frédéric Bois-Mariage, De Boeck Supérieur | « Psychotropes » 2002/1 Vol. 8 | pages 79 à 113, DOI 10.3917/psyt.081.0079 disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-psychotropes-2002-1-page-79.htm>
61. Kast (1967). *Attenuation of anticipation: A therapeutic use of lysergic acid diethylamide*. , 41(4), 646–657. doi:10.1007/bf01575629
62. Ramaekers, Johannes G; Hutten, Nadia; Mason, Natasha L; Dolder, Patrick; Theunissen, Eef L; Holze, Friederike; Liechti, Matthias E; Feilding, Amanda; Kuypers, Kim PC (2020). *A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers*. *Journal of Psychopharmacology*, (), 026988112094093–. doi:10.1177/0269881120940937
63. Pahnke, W.N.: *Drugs and Mysticism: An Analysis of the Relationship between Psychedelic Drugs and the Mystical Consciousness*. Cambridge, MA: Harvard University Ph.D. Disserta tion 1962.

64. Yensen, D. Dryer. Thirty Years of Psychedelic Research: The Spring Grove Experiment and its Sequels. 1992 Based on the European College of Consciousness (ECBS) International Congress, Worlds of Consciousness in Göttingen, Germany 24-27 September 1992
65. Alnaes, R.: Therapeutic Application of the Change in Consciousness Produced by Psycholytica (LSD, Psilocybin, etc.). In: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 40 (Suppl. 180) (1965): 397-409
66. Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Sep;14(9):1133-1152. doi: 10.1080/17512433.2021.1933434. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34038314.
67. Garcia-Romeu A, Richards WA. Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Aug;30(4):291-316. doi: 10.1080/09540261.2018.1486289. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30422079.
68. Smart, R. G., Storm, T., Baker, E. F., & Solursh, L. (1966). A controlled study of lysergide in the treatment of alcoholism. I. The effects on drinking behavior. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 27(3), 469-482.
69. Griffiths, R.R., Richards, W.A., McCann, U. *et al.* Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* 187, 268-283 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
70. Novak SJ. LSD before Leary. Sidney Cohen's critique of 1950s psychedelic drug research. *Isis*. 1997 Mar;88(1):87-110. doi: 10.1086/383628. PMID: 9154737.
71. Dubus Z., « Marginalisation, stigmatisation et abandon du LSD en médecine », *Histoire, médecine et santé*, 15 | 2020, 87-105.
72. Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1259-1267. doi: 10.1177/0269881116677852. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27852960.
73. UNGERLEIDER, J. THOMAS; FISHER, DUKE D.; FULLER, MARIELLE; CALDWELL, ALEX (1968). *The "Bad Trip"—The Etiology of the Adverse LSD Reaction. American Journal of Psychiatry*, 124(11), 1483-1490. doi:10.1176/ajp.124.11.1483
74. RDR Bonnes pratiques en réduction des risques. EuRotox ASBL | Observatoire socio-épidémiologique alcool drogues livret thématique N°4 | Décembre 2019 (2e Édition)
75. Deshon HJ, Rinkel M and Solomon HC (1952) Mental changes experimentally produced by L. S. D. (d-Lysergic acid diethylamide tartrate). *Psychiatr Q* 26: 33-53.
76. Hoch PH (1957) Remarks on LSD and mescaline. *J Nerv Ment Dis* 125: 442-443.
77. Eisner BG and Cohen S (1958) Psychotherapy with lysergic acid diethylamide. *J Ment Dis* 127: 528-539.
78. Rinkel M (1958) The psychological aspects of the LSD psychosis. Disponible sur: Rinkel M and Denber H (eds) *Chemical Concepts of Psychosis: Proceedings of the Symposium on Chemical Concepts of Psychosis held at the Second International Congress of Psychiatry in Zurich, Switzerland, September 1 to 7, 1957*. New York: McDowell, Obolensky.
79. Harman WW and Fadiman J (1970) Selective enhancement of specific capacities through psychedelic training. In: Aaronson B and Osmond H (eds), *Psychedelics, The Uses and Implications of Hallucinogenic Drugs*. New York: Doubleday & Company, pp.257-278.
80. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol*. 2015 Jan;29(1):57-68. doi: 10.1177/0269881114555249. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25389218.
81. Harvard University. Timothy Leary (1920-1996) The Effects of Psychotropic Drugs. [Internet]. [cité 15 Oct 2022]. Disponible sur: <https://psychology.fas.harvard.edu/people/timothy-leary>
82. Wark C, Galliher JF. Timothy Leary, Richard Alpert (Ram Dass) and the changing definition of psilocybin. *Int J Drug Policy*. 2010 May;21(3):234-9. doi: 10.1016/j.drugpo.2009.08.004. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19744846.
83. Dyck E. Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can J Psychiatry*. 2005 Jun;50(7):381-8. doi: 10.1177/070674370505000703. PMID: 16086535.
84. PASSIE, T. (1997). PSYCHOLYTIC AND PSYCHEDELIC THERAPY RESEARCH 1931-1995 A COMPLETE INTERNATIONAL BIBLIOGRAPHY, Laurentius publisher
85. World Health Organization Technical Report Series No. 437: WHO Expert Committee on Drug Dependence. Seventeenth Report. Geneva 1970 (includes list of participants).
86. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Oct;42(11):2105-2113. doi: 10.1038/npp.2017.84. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28443617; PMCID: PMC5603818.
87. Stevens J (1987) *Storming Heaven: LSD and the American Dream*. Paladin: London.
88. Strassman RJ, Qualls CR. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Feb;51(2):85-97. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950020009001. PMID: 8297216.
89. Gouzoulis, E., Bardeleben, U., Rupp, A. *et al.* Neuroendocrine and Cardiovascular Effects of MDE in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacol* 8, 187-193 (1993). <https://doi.org/10.1038/npp.1993.20>
90. Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs*. 1997 Apr-Jun;29(2):165-83. doi: 10.1080/02791072.1997.10400185. PMID: 9250944
91. ISSP (International Society for Substance-Assisted Psychotherapy). Swiss Physicians Society for Psycholytic Therapy (SÄPT). [Internet]. [cité 15 Oct 2022]. Disponible sur: <https://is-sp.org/en/partners/schweizerische-aerztegesellschaft-fuer-psycholytische-therapie/>
92. SÄPT (Schweizerische Ärztgesellschaft für psycholytische Therapie). Porträt. [Internet]. [cité 15 Oct 2022]. Disponible sur: <https://saept.ch>

93. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). The european college for the study of consciousness - Prof Dr. Med. Christian Scharfetter. [Internet]. [cit  15 Oct 2022]. Disponible sur: <https://maps.org/news-letters/v04n4/04436ccs.html>
94. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). Our Mission. [Internet]. [cit  15 Oct 2022]. Disponible sur: <https://maps.org/about-maps/mission/>
95. H tther G, R tther E. *Das serotonerge system*. Bremen : Uni-Med Verlag, 2000.
96. Celada P, Puig MV, Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front Integr Neurosci*. 2013 Apr 19;7:25. doi: 10.3389/fnint.2013.00025. PMID: 23626526; PMCID: PMC3630391.
97. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. (2012) Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry* 72:898–906.
98. Lesch KP, (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274:1527–1531.
99. Dom nguez-L pez S, (2012) Characterization of serotonin neurotransmission in knockout mice: implications for major depression. *Rev Neurosci* 23:429–443.
100. Messaoud A, (2019) Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide. *World J Biol Psychiatry* 20:703–711.
101. Alexander, Stephen PH; Christopoulos, Arthur; Davenport, Anthony P; Kelly, Eamonn; Marrion, Neil V; Peters, John A; Faccenda, Elena; Harding, Simon D; Pawson, Adam J; Sharman, Joanna L; Southan, Christopher; Davies, Jamie A (2017). *THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors*. *British Journal of Pharmacology*, 174(), S17–S129. doi:10.1111/bph.13878 Rickli A, Luethi D, Reinisch J, Buchy D, Hoener MC, Liechti ME (2015). Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology* 99: 546–553.
102. Pazos A, Probst A, Palacios JM. Serotonin receptors in the human brain-IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience*. 1987;21(1):123–39.
103. Larkum ME, Nevian T, Sandler M, et al. Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a new unifying principle. *Science* 2009; 325:756 – 760.
104. Huot P, Johnston TH, Darr T, Hazrati LN, Visanji NP, Pires D, Brotchie JM, Fox SH. (2010) Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 25:1399–1408.
105. Thibault D, Kortleven C, Fasano C, Dal Bo G, Trudeau LE. D couvertes r centes sur la fonction et la plasticit  des voies dopaminergiques du cerveau [Recent discoveries on the function and plasticity of central dopamine pathways]. *Med Sci (Paris)*. 2010 Feb;26(2):165-70. French. doi: 10.1051/medsci/2010262165. PMID: 20188048.
106. Klein, Marianne O.; Battagello, Daniella S.; Cardoso, Ariel R.; Hauser, David N.; Bittencourt, Jackson C.; Correa, Ricardo G. (2018). *Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases*. *Cellular and Molecular Neurobiology*, (), –. doi:10.1007/s10571-018-0632-3
107. Adell A, Bortolozzi A, Diaz-Mataix L, Santana N, Celada P, Artigas F "Serotonin interaction with other transmitter systems.". (January 2010). In Muller CP, Jacobs B (eds.). *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Vol. 21. London: Academic. pp. 259-276 (262–264).
108. Bortolozzi A, Diaz-Mataix L, Scorza MC, Celada P, Artigas F. The activation of 5-HT receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem*. 2005 Dec;95(6):1597-607. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03485.x. Epub 2005 Nov 8. PMID: 16277612.
109. Brosnan JT, Brosnan ME. Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino Acids*. 2013 Sep;45(3):413-8. doi: 10.1007/s00726-012-1280-4. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22526238.
110. Dantsuji M, Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Park SK, Bae YC, Ozeki M, Inoue T. 5-HT_{2A} receptor activation enhances NMDA receptor-mediated glutamate responses through Src kinase in the dendrites of rat jaw-closing motoneurons. *J Physiol*. 2019 May;597(9):2565-2589. doi: 10.1113/JP275440. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30919966; PMCID: PMC6487942.
111. B t que, J.-C., Imad, M., Mladenovic, L., Gingrich, J.A., Andrade, R. (2007). Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 9870-9875.
112. Von Hungen K, Roberts S, Hill DF. LSD as an agonist and antagonist at central dopamine receptors. *Nature*. 1974 Dec 13;252(5484):588-9. doi: 10.1038/252588a0. PMID: 4431522.
113. De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 23;17(11):1953. doi: 10.3390/ijms17111953. PMID: 27886063; PMCID: PMC5133947.
114. Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, Narvaez M, Ofljan J, Agnati LF, Fuxe K. Hallucinogenic 5-HT_{2A} agonists LSD and DOI enhance dopamine D_{2R} promoter recognition and signaling of D₂-5-HT_{2A} heteroreceptor complexes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jan 3;443(1):278-84. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.11.104. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24309097.
115. Dolder, P. C.; Schmid, Y.; Haschke, M.; Rentsch, K. M.; Liechti, M. E., Pharmacokinetics and Concentration-Effect Relationship of Oral LSD in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015, 19
116. Salmoiraghi GC, McCubbin JW, Page IH. Effects of d-lysergic acid diethylamide and its brom derivative on cardiovascular responses to serotonin and on arterial pressure. *J Pharmacol Exp Ther* 1957;19:240–247.
117. Katz MM, Waskow IE, Olsson J. Characterizing the psychological state produced by LSD. *J Abnorm Psychol*. 1968 Feb;73(1):1-14. doi: 10.1037/h0020114. PMID: 5639999.
118. Chris Letheby, Philip Gerrans, Self unbound: ego dissolution in psychedelic experience, *Neuroscience of Consciousness*, Volume 2017, Issue 1, 2017, nix016, <https://doi.org/10.1093/nc/nix016>
119. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, Feilding A, Nutt DJ. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med*. 2016 May;46(7):1379-90. doi: 10.1017/S0033291715002901. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26847689.

120. Schmid Y, Liechti ME. Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Feb;235(2):535-545. doi: 10.1007/s00213-017-4733-3. Epub 2017 Sep 16. PMID: 28918441; PMCID: PMC5813062.
121. Abramson HA, Jarvik ME, Hirsch MW. Lysergic acid diethylamide (LSD-25): X. Effects on reaction time to auditory and visual stimuli. *J Psychol* 1955;40:39–46.
122. P.C. Dolder, Y. Schmid, A.E. Steuer, T. Kraemer, K.M. Rentsch, F. Hammann, M.E. Liechti, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide in healthy subjects, *Clin. Pharmacokinet.* (2017).
123. Hoch PH. Studies in routes of administration and counteracting drugs In: Cholden L, ed. *Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry*. New York : Grune and Stratton, 1956, pp. 8–12.
124. Upshall DG, Wailling DG. The determination of LSD in human plasma following oral administration. *Clin Chim Acta* 1972;36:67–73.
125. Sokoloff L, Perlin S, Kornetsky C, Kety SS. The effects of d-lysergic acid diethylamide on cerebral circulation and overall metabolism. *Ann NY Acad Sci* 1957;66:468–477.
126. Stoll A, Rothlin E, Rutschmann J, Schalch WR. Distribution and fate of 14C-labeled lysergic acid diethylamide (LSD 25) in the animal body. *Experientia* 1955;11:396–397.
127. Boyd ES, Rothlin E, Bonner JF, Slater JH, Hodge HC. Preliminary studies of the metabolism of LSD using radioactive carbonmarked molecules. *J Nerv Ment Dis* 1955;122:470–471.
128. Lanz U, Cerletti A, Rothlin E. Distribution of lysergic acid diethylamide in the organism. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1955;13:207–216.
129. Freedman DX, Coquet CA. Regional and subcellular distribution of LSD and effects on 5-HT levels. *Pharmacologist* 1965;7:183.
130. Snyder SH, Reivich M. Regional localization of LSD in monkey brain. *Nature* 1966;209:1093–1095.
131. Boyd ES. The metabolism of LSD. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1959;120:292–311.
132. Axelrod J, Brady RO, Witkop B, Everts EV. The distribution and metabolism of LSD. *Ann NY Acad Sci* 1957;66:435–444.
133. Aghajanian GK, Bing OH. Persistence of lysergic acid diethylamide in the plasma of human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1964;5:611–614.
134. Holze F, Duthaler U, Vizeli P, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. Pharmacokinetics and subjective effects of a novel oral LSD formulation in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jul;85(7):1474–1483. doi: 10.1111/bcp.13918. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30883864; PMCID: PMC6595343.
135. Niwaguchi T, Inoue T, Sakai T. Studies on enzymatic dealkylation of d-lysergic acid diethylamide (LSD). *Biochem Pharmacol* 1974;23:1073–1078
136. Canezin J, Cailleux A, Turcant A, Le Bouil A, Harry P, Allain P. Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;765:15–27.
137. Freter K, Axelrod J, Witkop B. Biochemical and pharmacological studies with d- and l-5-hydroxytryptophan. *J Am Chem Soc* 1957;79:3111–3117.
138. Boyd ES. The metabolism of LSD. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1959;120:292–311.
139. Faed EM, McLeod WR. A urine screening test of lysergide. *J Chromatogr Sci* 1973;11:4–6.
140. Papac DI, Foltz RL. Measurement of lysergic acid diethylamide (LSD) in human plasma by gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1990;14:189–190.
141. Peel HW, Boynton AL. Analysis of LSD in urine using radioimmunoassay—Excretion and storage effects. *Can Soc Forensic Sci J* 1980;13:23–28.
142. Arnold OH, Hofmann G, Leupold-Lowenthal H. Untersuchungen zum Schizophrenieproblem IV Mitteilung: Die Verteilung des C14-radioaktiven Lysergsäurediethylamid (C14-LSD-25) im tierischen Organismus. *Wien Z Nervenheilk* 1958;15:15–27.
143. Snyder SH, Reivich M. Regional localization of LSD in monkey brain. *Nature* 1966;209:1093–1095.
144. Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, Bzdok D, Jefferies E, Margulies DS. The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Aug;22(8):503-513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226715.
145. Bodien YG, Chatelle C, Edlow BL. Functional Networks in Disorders of Consciousness. *Semin Neurol*. 2017 Oct;37(5):485-502. doi: 10.1055/s-0037-1607310. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29207410; PMCID: PMC5884076.
146. Alves, P.N., Foulon, C., Karolis, V. *et al.* An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. *Commun Biol* 2, 370 (2019). <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0611-3>
147. Eickhoff, S.B. (2015). *Brain Mapping || Functional Connectivity*. , (), 187–201. doi:10.1016/b978-0-12-397025-1.00212-8
148. Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, Lorenzo A, Jones K, Carney MJ, Liogier-Weyback L, Hwang S, Lapidus KAB (2016a) Focus: the aging brain: the significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *Yale J Biol Med* 89:49.
149. Meda SA, Ruaño G, Windemuth A, O’Neil K, Berwise C, Dunn SM, Boccaccio LE, Narayanan B, Kocherla M, Sprooten E (2014) Multivariate analysis reveals genetic associations of the resting default mode network in psychotic bipolar disorder and schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111:E2066–E2075.
150. Zhang R, Volkow ND (2019) Brain default-mode network dysfunction in addiction. *Neuroimage* 200:313–331.
151. James J Gattuso, BSc, Daniel Perkins, PhD, Simon Ruffell, MBChB, PhD, Andrew J Lawrence, PhD, Daniel Hoyer, PhD, DSc, Laura H Jacobson, PhD, Christopher Timmermann, PhD, David Castle, M.D, Susan L Rossell, PhD, Luke A Downey, PhD, Broc A Pagni, PhD, Nicole L Galvão-Coelho, PhD, David Nutt, PhD, Jerome Sarris, MHSc, PhD, Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2022;; pyac074, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
152. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, Tagliazucchi E, Schenberg EE, Nest T, Orban C, Leech R, Williams LT, Williams TM, Bolstridge M, Sessa B, McGonigle J, Sereno MI, Nichols D, Hellyer PJ, Hobden P, Evans J, Singh KD, Wise RG, Curran HV, Feilding A, Nutt DJ. Neural correlates of the LSD experience revealed by

- multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Apr 26;113(17):4853-8. doi: 10.1073/pnas.1518377113. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27071089; PMCID: PMC4855588.
153. Chris Letheby, Philip Gerrans, Self unbound: ego dissolution in psychedelic experience, *Neuroscience of Consciousness*, Volume 2017, Issue 1, 2017, nix016, <https://doi.org/10.1093/nc/nix016>
 154. Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Harder S, Schmid Y, Lang UE, Liechti ME, Borgwardt S. Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry*. 2017 Apr 4;7(4):e1084. doi: 10.1038/tp.2017.54. PMID: 28375205; PMCID: PMC5416695.
 155. George K, M Das J. Neuroanatomy, Thalamocortical Radiations. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31536305.
 156. Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Lang UE, Schmidt A, Liechti ME et al (2017b). Increased thalamic resting state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations. (submitted).
 157. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Soltanzadeh Zarandi S, Sood A, Paddy MR, Duim WC, Dennis MY, McAllister AK, Ori-McKenney KM, Gray JA, Olson DE. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep*. 2018 Jun 12;23(11):3170-3182. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022. PMID: 29898390; PMCID: PMC6082376.
 158. Baumeister, D., Barnes, G., Giaroli, G., Tracy, D. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Ther Adv Psychopharmacol*, 4, 156-169.
 159. Corne, R. et Mongeau, R. (2019). Utilisation des psychédéliques en psychiatrie: lien avec les neurotrophines. *Biologie Aujourd'hui*, 213, 121-129
 160. De Gregorio D, Popic J, Enns JP, Insera A, Skalecka A, Markopoulos A, Posa L, Lopez-Canul M, Qianzi H, Lafferty CK, Britt JP, Comai S, Aguilar-Valles A, Sonenberg N, Gobbi G. Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 2;118(5):e2020705118. doi: 10.1073/pnas.2020705118. PMID: 33495318; PMCID: PMC7865169.
 161. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, and Kelley KW (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46–56.
 162. Dowlati Y, (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67:446–457.
 163. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, and Ashrafi M (2013) Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 74:15–25.
 164. Passos IC, (2015) Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry* 2:1002–1012.
 165. Modabbernia A, (2013) Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 74:15–25.
 166. Goldsmith DR, Rapaport MH, and Miller BJ (2016) A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 21:1696–1709.
 167. Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:219-225. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.042. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29102836.
 168. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013 Jan 16;4(1):48-63. doi: 10.1021/cn300186b. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23336044; PMCID: PMC3547518.
 169. Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Mar;213(3):561-74. doi: 10.1111/apha.12430. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25439045.
 170. Insera, Antonio; De Gregorio, Danilo; Gobbi, Gabriella; Nader, Michael (2021). *Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. Pharmacological Reviews*, 73(1), 202-277. doi:10.1124/pharmrev.120.000056
 171. Flanagan TW, Nichols CD. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Aug;30(4):363-375. doi: 10.1080/09540261.2018.1481827. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30102081.
 172. Thompson C, Szabo A. Psychedelics as a novel approach to treating autoimmune conditions. *Immunol Lett*. 2020 Dec;228:45-54. doi: 10.1016/j.imlet.2020.10.001. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33035575.
 173. House RV, Thomas PT, Bhargava HN. Immunological consequences of in vitro exposure to lysergic acid diethylamide (LSD). *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1994 Feb;16(1):23-40. doi: 10.3109/08923979409029898. PMID: 8169321.
 174. Schmid Y, (2015a) Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 78:544–553.
 175. Strajhar P, (2016) Acute effects of lysergic acid diethylamide on circulating steroid levels in healthy subjects. *J Neuroendocrinol* 28:12374.
 176. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, Chialvo DR, Nutt D. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*. 2014 Feb 3;8:20. doi: 10.3389/fnhum.2014.00020. PMID: 24550805; PMCID: PMC3909994.
 177. Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*. 2018 Nov;142:167-178. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.010. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29548884.
 178. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2019 Jul;71(3):316-344. doi: 10.1124/pr.118.017160. PMID: 31221820; PMCID: PMC6588209.
 179. Schmid Y., Liechti M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology* 235, 535–545. doi: 10.1007/s00213-017-4733-3
 180. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, Feilding A, Nutt DJ. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med*. 2016 May;46(7):1379-90. doi: 10.1017/S0033291715002901. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26847689.

181. Lebedev AV, Kaelen M, Lövdén M, Nilsson J, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp*. 2016 Sep;37(9):3203-13. doi: 10.1002/hbm.23234. Epub 2016 May 6. PMID: 27151536; PMCID: PMC6867426.
182. Muttoni S, Ardissoni M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord*. 2019 Nov 1;258:11-24. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.076. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31382100.
183. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. *Encephale*. 2016 Jun;42(3):255-63. French. doi: 10.1016/j.encep.2016.03.012. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27112704.
184. De Gregorio D, Posa L, Ochoa-Sanchez R, McLaughlin R, Maione S, Comai S, Gobbi G. The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT_{1A}, D₂ and TAAR₁ receptors. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(Pt A):81-91. doi: 10.1016/j.phrs.2016.08.022. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27544651.
185. Speth J, Speth C, Kaelen M, Schloerscheidt AM, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Decreased mental time travel to the past correlates with default-mode network disintegration under lysergic acid diethylamide. *J Psychopharmacol*. 2016 Apr;30(4):344-53. doi: 10.1177/0269881116628430. PMID: 26979587.
186. Canal CE, Murnane KS. The serotonin 5-HT_{2C} receptor and the non-addictive nature of classic hallucinogens. *J Psychopharmacol*. 2017 Jan;31(1):127-143. doi: 10.1177/0269881116677104. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27903793; PMCID: PMC5445387.
187. Rothlin E, Cerletti A. Pharmacology of LSD-25 In: Cholden L, ed. *Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry*. New York : Grune and Stratton, 1956, pp. 1–7.
188. Freedman DX. The psychopharmacology of hallucinogenic agents. *Ann Rev Med* 1969;20:409–418.
189. Rothlin E. Metabolism of lysergic acid diethylamide. *Nature* 1956;178:1400–1401.
190. Evarts EV. Some effects of bufotenine and LSD on the monkey. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956;75:49–53
191. R.S. Gable, Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances, *Addiction* 99 (6) (2004) 686–696.
192. Klock JC, Boerner U, Becker CE. Coma, hyperthermia and bleeding associated with massive LSD overdose. A report of eight cases. *West J Med* 1974;120:183–188.
193. Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Sci Int*. 2018 Mar;284:141-145. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.01.006. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29408722.
194. Krebs TS, Johansen PØ. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One*. 2013 Aug 19;8(8):e63972. doi: 10.1371/journal.pone.0063972. PMID: 23976938; PMCID: PMC3747247.
195. Abramson HA, Jarvik ME, Govin MH, Hirsch MW. Lysergic acid diethylamide (LSD-25): XVIII. Tolerance development and its relationship to a theory of psychosis. *J Psychol* 1956;41:81–105.
196. Isbell H, Belleville RE, Fraser HF, Wikler A, Logan CR. Studies on lysergic acid diethylamide: Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956;76:468–478.
197. Buckholtz NS, Zhou DF, Freedman DX, Potter WZ. (1990) Lysergic acid diethylamide (LSD) administration selectively downregulates serotonin₂ receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 3:137–148.
198. Gresch PJ, Smith RL, Barrett RJ, Sanders-Bush E. Behavioral tolerance to lysergic acid diethylamide is associated with reduced serotonin-2A receptor signaling in rat cortex. *Neuropsychopharmacol* 2005;30:1693–1702.
199. Balestrieri A, Fontanari D. Acquired and cross-tolerance to mescaline, LSD and BOL. *Arch Gen Psychiatry* 1959;1:279–282.
200. Harris Isbell; A. B. Wolbach; A. Wikler; E. J. Miner (1961). *Cross tolerance between LSD and psilocybin*. , 2(3), 147–159. doi:10.1007/bf00407974
201. Levy RM. Diazepam for LSD intoxication. *Lancet* 1971;1:1297.
202. Bonson KR, Murphy DL. Alterations in responses to LSD in humans associated with chronic administration of tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or lithium. *Behav Brain Res*. 1996;73(1-2):229-33. doi: 10.1016/0166-4328(96)00102-7. PMID: 8788508.
203. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008 Aug;22(6):603-20. doi: 10.1177/0269881108093587. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18593734; PMCID: PMC3056407.
204. Gashi L, Sandberg S, Pedersen W. Making "bad trips" good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. *Int J Drug Policy*. 2021 Jan;87:102997. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.102997. Epub 2020 Oct 17. Erratum in: *Int J Drug Policy*. 2021 Jul;93:103183. PMID: 33080454.
205. Martinotti G, Santacroce R, Pettorosso M, Montemitto C, Spano MC, Lorusso M, di Giannantonio M, Lerner AG. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018 Mar 16;8(3):47. doi: 10.3390/brainsci8030047. PMID: 29547576; PMCID: PMC5870365.
206. Bogenschutz MP, Johnson MW, Classic hallucinogens in the treatment of addictions, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.03.002>
207. De Gregorio, D., Aguilar-Valles, A., Preller, K. H., Heifets, B. D., Hibeck, M., Mitchell, J., & Gobbi, G. (2020). *Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine*. *The Journal of Neuroscience*, 41(5), 891–900. doi:10.1523/jneurosci.1659-20.2020
208. Rehm J, Taylor B, Room R. Global burden of disease from alcohol, illicit drugs and tobacco. *Drug Alcohol Rev* 2006;25:503–13.
209. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010a:CD001867.
210. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b:CD004332.
211. Abuzzahab FS, Sr, Anderson BJ. (1971) A review of LSD treatment in alcoholism. *Int Pharmacopsychiatry* 6:223–235.
212. Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2012 Jul;26(7):994-1002. doi: 10.1177/0269881112439253. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22406913.
213. Hendricks PS, Clark CB, Johnson MW, Fontaine KR, Cropsey KL. (2014) Hallucinogen use predicts reduced recidivism among substance-involved offenders under community corrections supervision. *J Psychopharmacol* 28:62–66.

214. Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., Merikangas K.R., Rush A.J., Walters E.E., Wang P.S. National Comorbidity Survey, R. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095–3105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095.
215. Andrade C. Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018 Mar/Apr;79(2):18f12254. doi: 10.4088/JCP.18f12254. PMID: 29718600.
216. Sabella, Donna (2018). *Antidepressant Medications*. *AJN, American Journal of Nursing*, 118(9), 52–59. doi:10.1097/01.NAJ.0000544978.56301.f6
217. Savage C. (1952) Lysergic acid diethylamide; a clinical-psychological study. *Am J Psychiatry*108:896–900.
218. Galvão-Coelho NL, Marx W, Gonzalez M, Sinclair J, de Manincor M, Perkins D, Sarris J. Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Feb;238(2):341–354. doi: 10.1007/s00213-020-05719-1. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33427944; PMCID: PMC7826317.
219. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, Roberts RC, Conley RR, Tamminga CA. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):419–29. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.419. PMID: 11870006.
220. Grof S, Goodman LE, Richards WA, Kurland AA. (1973) LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Int Pharmacopsychiatry*8:129–144.
221. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, Brenneisen R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Jul;202(7):513–20. doi: 10.1097/NMD.000000000000113. PMID: 24594678; PMCID: PMC4086777.
222. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol*. 2015 Jan;29(1):57–68. doi: 10.1177/0269881114555249. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25389218.
223. Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ, Davis AK, Lancelotta R. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy. *J Psychoactive Drugs*. 2020 Sep-Oct;52(4):289–299. doi: 10.1080/02791072.2020.1769878. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529966; PMCID: PMC7736164.
224. Muttoni, Silvia; Ardissino, Maddalena; John, Christopher (2019). *Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: a systematic review*. *Journal of Affective Disorders*, (), S0165032719309127–. doi:10.1016/j.jad.2019.07.076
225. Leger RF, Unterwald EM. Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. 2022;36(1):20–30. doi:10.1177/02698811211044688
226. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol*. 2015 Mar;29(3):280–8. doi: 10.1177/0269881114565653. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25586402.
227. Argento E, Strathdee SA, Tupper K, Braschel M, Wood E, Shannon K. Does psychedelic drug use reduce risk of suicidality? Evidence from a longitudinal community-based cohort of marginalised women in a Canadian setting. *BMJ Open*. 2017; 7: e016025. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016025> PMID: 28939573
228. *Oehen P and Gasser P (2022) Using a MDMA- and LSD-Group Therapy Model in Clinical Practice in Switzerland and Highlighting the Treatment of Trauma-Related Disorders. Front. Psychiatry 13:863552. doi: 10.3389/fpsy.2022.863552*
229. Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol. Psychiatry*. 2010;15(1):53–63. [<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2008.94>]. [PMID: 18725912].
230. Benkelfat C, Murphy DL, Zohar J, Hill JL, Grover G, Insel TR. (1989) Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psychiatry* 46:23–28.
231. Savage, C.; Jackson, D. & Terrill, J. 1962. LSD, transcendence, and the new beginning. *Journal of Nervous and Mental Disease* 135:425- 39.
232. Brandrup E, Vanggaard T. LSD treatment in a severe case of compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1977 Feb;55(2):127–41. doi: 10.1111/j.1600-0447.1977.tb00149.x. PMID: 842386.
233. Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH, Hasselbalch SG, Svarer C, Holm S, Bolwig TG, Knudsen GM. (2005) Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT2A receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:391–401.
234. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. (2006) Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 67:1735–1740.
235. Sigafos J, Green VA, Edrisinha C, Lancioni GE. (2007) Flashback to the 1960s: LSD in the treatment of autism. *Dev Neurorehabil* 10:75–81.
236. Dolder P. C., Schmid Y., Müller F., Borgwardt S., Liechti M. E., LSD acutely impairs fear recognition and enhances emotional empathy and sociality. *Neuropsychopharmacology* 41, 2638–2646 (2016).
237. De Gregorio D, Popic J, Enns JP, Inerra A, Skalecka A, Markopoulos A, Posa L, Lopez-Canul M, Qianzi H, Lafferty CK, Britt JP, Comai S, Aguilar-Valles A, Sonenberg N, Gobbi G. Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 2;118(5):e2020705118. doi: 10.1073/pnas.2020705118. PMID: 33495318; PMCID: PMC7865169.
238. May A. (2005) Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 366:843–855
239. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG Jr. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1920–2. doi: 10.1212/01.wnl.0000219761.05466.43. PMID: 16801660.
240. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e141. doi: 10.1371/journal.pmed.0020141. Epub 2005 May 31. PMID: 15916472; PMCID: PMC1140952.

241. Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., ... Gos, T. (2014). *The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue*. *Frontiers in Psychiatry*, 5. doi:10.3389/fpsy.2014.00047
242. González-Maeso J, Sealfon SC. Psychedelics and schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2009 Apr;32(4):225-32. doi: 10.1016/j.tins.2008.12.005. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269047.
243. Girgis RR, Zoghbi AW, Javitt DC, Lieberman JA. The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: a critical and comprehensive review. *J Psychiatr Res*. 2019;108:57–83.
244. Kantrowitz JT. *N*-methyl-d-aspartate-type glutamate receptor modulators and related medications for the enhancement of auditory system plasticity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2019;207:70–9.
245. Martelle JL, Nader MA. A review of the discovery, pharmacological characterization, and behavioral effects of the dopamine D2-like receptor antagonist eticlopride. *CNS Neurosci Ther*. 2008 Fall;14(3):248-62. doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00047.x. PMID: 18801115; PMCID: PMC2753830.
246. Weinstein JJ, van de Giessen E, Rosengard RJ, Xu X, Ojeil N, Brucato G, Gil RB, Kegeles LS, Laruelle M, Slifstein M, Abi-Dargham A. PET imaging of dopamine-D2 receptor internalization in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2018 Jun;23(6):1506-1511. doi: 10.1038/mp.2017.107. Epub 2017 May 16. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2017 Jul 25;: PMID: 28507321; PMCID: PMC5690884.
247. Konradi C, Heckers S. (2003) *Molecular aspects of glutamate dysregulation : implications for schizophrenia and its treatment*. *Pharmacol. Ther.*, 97(2), 153-79.
248. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, et al. Psychological effects of (S)-ketamine and *N, N*-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(6):301–11.
249. Kinney GG, Sur C, Burno M, Mallorga PJ, Williams JB, Figueroa DJ, Wittmann M, Lemaire W, Conn PJ. The glycine transporter type 1 inhibitor *N*-[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl]sarcosine potentiates NMDA receptor-mediated responses in vivo and produces an antipsychotic profile in rodent behavior. *J Neurosci*. 2003 Aug 20;23(20):7586-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-20-07586.2003. PMID: 12930797; PMCID: PMC6740762.
250. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:233–45.
251. Hurlmann R, Matusch A, Kuhn KU, Berning J, Elmenhorst D, Winz O, et al. 5-HT_{2A} receptor density is decreased in the at-risk mental state. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;195(4):579–90.
252. Radhakrishnan R, Matuskey D, Nabulsi N, Gaiser E, Gallezot JD, Henry S, et al. In vivo 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor availability in antipsychotic treated schizophrenia patients vs. unmedicated healthy humans measured with [(11)C]GSK215083 PET. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020;295:111007.
253. Kantrowitz JT. Targeting Serotonin 5-HT_{2A}Receptors to Better Treat Schizophrenia: Rationale and Current Approaches. *CNS Drugs*. 2020 Sep;34(9):947-959. doi: 10.1007/s40263-020-00752-2. PMID: 32783116.
254. Cheah SY, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Voisey J. mRNA expression and DNA methylation analysis of serotonin receptor 2A (HTR2A) in the human schizophrenic brain. *Genes (Basel)*. 2017;8(1):E14.
255. Teegarden BR, Al Shamma H, Xiong Y (2008). "5-HT(2A) inverse-agonists for the treatment of insomnia". *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 8 (11): 969–76. doi:10.2174/156802608784936700
256. González-Maeso J, Sealfon SC. Psychedelics and schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2009 Apr;32(4):225-32. doi: 10.1016/j.tins.2008.12.005. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269047.
257. Fribourg M, Moreno JL, Holloway T, Provasi D, Baki L, Mahajan R, Park G, Adney SK, Hatcher C, Eltit JM, Ruta JD, Albizu L, Li Z, Umali A, Shim J, Fabiato A, MacKerell AD Jr, Brezina V, Sealfon SC, Filizola M, González-Maeso J, Logothetis DE. Decoding the signaling of a GPCR heteromeric complex reveals a unifying mechanism of action of antipsychotic drugs. *Cell*. 2011 Nov 23;147(5):1011-23. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.055. PMID: 22118459; PMCID: PMC3255795.
258. Mu Y., Gage F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener*. 6:85. 10.1186/1750-1326-6-85
259. Vann Jones SA, O'Kelly A. Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia. *Front Synaptic Neurosci*. 2020 Aug 21;12:34. doi: 10.3389/fnsyn.2020.00034. Erratum in: *Front Synaptic Neurosci*. 2020 Oct 26;12:607194. PMID: 32973482; PMCID: PMC7472664.
260. Bryson A., Carter O., Norman T., Kanaan R. (2017). 5-HT_{2A} agonists: a novel therapy for functional neurological disorders? *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 20, 422–427. 10.1093/ijnp/pyx011
261. Schott B. H., Seidenbecher C. I., Richter S., Wüstenberg T., Debska-Vielhaber G., Schubert H., et al. (2011). Genetic variation of the serotonin 2a receptor affects hippocampal novelty processing in humans. *PLoS One* 6:e15984. 10.1371/journal.pone.0015984
262. Zhang G., Ásgeirsdóttir H. N., Cohen S. J., Munchow A. H., Barrera M. P., Stackman R. W., Jr. (2013). Stimulation of serotonin 2A receptors facilitates consolidation and extinction of fear memory in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology*64, 403–413. 10.1016/j.neuropharm.2012.06.007
263. Catlow B. J., Song S., Paredes D. A., Kirstein C. L., Sanchez-Ramos J. (2013). Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. *Exp. Brain Res*. 228, 481–491. 10.1007/s00221-013-3579-0
264. Romano A. G., Quinn J. L., Li L., Dave K. D., Schindler E. A., Aloyo V. J., et al. (2010). Intrahippocampal LSD accelerates learning and desensitizes the 5-HT 2A receptor in the rabbit. *Psychopharmacology* 212, 441–448. 10.1007/s00213-010-2004-7
265. Cameron L. P., Benson C. J., DeFelice B. C., Fiehn O., Olson D. E. (2019). Chronic, intermittent microdoses of the psychedelic *N, N*-Dimethyltryptamine (DMT) produce positive effects on mood and anxiety in rodents. *ACS Chem. Neurosci*. 10, 3261–3270. 10.1021/acscchemneuro.8b00692
266. Kuypers KPC. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Aug 27;10:2045125320950567. doi: 10.1177/2045125320950567. PMID: 32922736; PMCID: PMC7457631.
267. James Fadiman. James Fadiman Website. [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://jamesfadiman.com>

268. Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC, et al. Motives and side-effects of microdosing with psychedelics among users. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 426–434.
269. Johnstad PG. Powerful substances in tiny amounts: An interview study of psychedelic microdosing. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*. 2018;35(1):39-51. doi:10.1177/1455072517753339
270. Prochazkova L, Lippelt DP, Colzato LS, Kuchar M, Sjoerds Z, Hommel B. Exploring the effect of micro-dosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology*. 2018; [https:// doi.org/10/gfj9h8](https://doi.org/10/gfj9h8)
271. Polito V, Stevenson RJ (February 6, 2019). "[A systematic study of microdosing psychedelics](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211023)". *PLOS ONE*. 14 (2): e0211023. doi:10.1371/journal.pone.0211023
272. Yanakieva S, Polychroni N, Family N, Williams LTJ, Luke DP, Terhune DB. The effects of microdose LSD on time perception: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Apr;236(4):1159-1170. doi: 10.1007/s00213-018-5119-x. Epub 2018 Nov 26. Erratum in: *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Dec;237(12):3803. PMID: 30478716; PMCID: PMC6591199.
273. Kuypers KPC. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020;10. doi:10.1177/2045125320950567
274. Balázs Szigeti, Laura Kartner, Allan Blemings, Fernando Rosas, Amanda Feilding, David J Nutt, Robin L Carhart-Harris, David Erritzoe (2021) Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing *eLife* 10:e62878 <https://doi.org/10.7554/eLife.62878>
275. Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Sep;14(9):1133-1152. doi: 10.1080/17512433.2021.1933434. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34038314.
276. PSYCHOTHÉRAPIE ASSISTÉE PAR PSYCHÉDÉLIQUES, HUG Hôpital Universitaire de Genève, [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/addictologie/psychotherapie-assistee-par-psychedeliques>
277. Juraj Styk, Torsten Passie, Paul Müller, Jadwiga Zawadzka Thomann, Constanze Weigle, Peter Hess, Markus Baumann, Peter Gasser. Zur Ethik des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen in der Psychotherapie. SÄPT Schweizerische Aertegesellschaft für Psycholytische Therapie [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://saept.ch/wp-content/uploads/2021/10/Zur-Ethik-der-SAEPT-ENDVERSION-1-12-20.pdf>
278. Kaplan, A.L., Confair, D.N., Kim, K. *et al.* Bespoke library docking for 5-HT_{2A} receptor agonists with antidepressant activity. *Nature* 610, 582–591 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05258-z>
279. Karst M, Halpern JH, Bernateck M, Passie T. (2010) The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: an open, non-randomized case series. *Cephalalgia* 30:1140–1144.
280. Isbell H, Miner EJ, Logan CR. (1959) Cross tolerance between D-2-brom-lysergic acid diethylamide (BOL-148) and the D-diethylamide of lysergic acid (LSD-25). *Psychopharmacology (Berl)* 1:109–116.
281. Cerletti A, Doepfner W. (1958) Comparative study on the serotonin antagonism of amide derivatives of lysergic acid and of ergot alkaloids. *J Pharmacol Exp Ther* 122:124–136.
282. Nic Dhonnchadha BA, Hascoët M, Jolliet P, Bourin M. (2003) Evidence for a 5-HT_{2A} receptor mode of action in the anxiolytic-like properties of DOI in mice. *Behav Brain Res* 147:175–184.
283. Ripoll N, Nic Dhonnchadha BA, Sébille V, Bourin M, Hascoët M. (2005) The four-plates test-retest paradigm to discriminate anxiolytic effects. *Psychopharmacology (Berl)* 180:73–83.
284. Ripoll N, Hascoët M, Bourin M. (2006) Implication of 5-HT_{2A} subtype receptors in DOI activity in the four-plates test-retest paradigm in mice. *Behav Brain Res* 166:131–139.
285. IDO HARTOGSOHN. The American Trip:Set, Setting, and Psychedelics in 20th Century Psychology. MAPS Bulletin Special Edition. Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur : https://maps.org/news-letters/v23n1/v23n1_p6-9.pdf

IX.