SANTÉ MENTALE

Thérapies psychédéliques : une panacée ?

© Adobe Stock

Soigner l'anxiété, la dépression ou la dépendance à l'alcool avec du LSD ou des champignons hallucinogènes… Longtemps taboue, la recherche sur les psychédéliques s'accélère. Mais ces substances peuvent-elles vraiment révolutionner la prise en charge des patients souffrant de troubles mentaux ? Ou leurs promesses sont-elles de simples mirages ? Plongée dans le terrier du lapin blanc.

Classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au troisième rang des maladies les plus fréquentes après les cancers et les maladies cardiovasculaires, les troubles mentaux constituent un problème de santé publique majeur. À elle seule, la dépression concerne près de 300 millions de personnes dans le monde, selon l'OMS. Quant à l'addiction à l'alcool, deuxième cause de mortalité évitable après le tabac, elle représente une des premières causes d'hospitalisation en France et est à l'origine d'environ 41 000 morts par an, d'après l'agence Santé publique France. Or ces troubles restent mal soignés : environ un tiers des patients dépressifs présentent une dépression résistante aux traitements actuels ; et près de 50 % des dépendants à l'alcool qui suivent une cure de sevrage rechutent dans les 6 mois qui suivent. D'où, la nécessité de trouver des alternatives thérapeutiques. Dans ce contexte, les psychédéliques apparaissent très séduisants.

Illicite dans beaucoup de pays, dont la France, cette famille de psychotropes – c'est-à-dire de produits qui agissent sur le cerveau – comprend le composé synthétique LSD (acide lysergique diéthylamide), mais aussi plusieurs substances naturelles utilisées depuis des millénaires dans des rites religieux ou mystiques en Amérique du Sud. Parmi elles, la psilocybine, issue de champignons hallucinogènes du genre *Psilocybe*, ou le DMT (N, N-diméthyltryptamine) extrait de la liane ayahuasca. Agissant sur les récepteurs de la sérotonine[::], notamment impliquée dans la gestion des humeurs, ces composés induisent une altération profonde des perceptions et de la conscience. Or l'expérience psychédélique qui en résulte est réputée dissiper une dépression, un stress ou une addiction.

> « Environ un tiers des patients dépressifs présentent une dépression résistante aux traitements »

De fait, la recherche sur les psychédéliques dans le domaine de la psychiatrie est née aux États-Unis dès la fin des années 1940, et a été très prolifique jusqu'au milieu des années 1960. Mais après l'interdiction, en 1970, des drogues récréatives outre-Atlantique, elle a sérieusement marqué le pas. Depuis une vingtaine d'années, elle connaît malgré tout une renaissance, stimulée par les limites des traitements actuels contre les troubles mentaux.

Lors de travaux publiés en avril 2021, les psychiatres parisiens **Lucie Berkovitch**, **Bruno Roméo** et leurs collègues ont analysé les résultats de 25 études publiées entre 1990 et 2020, dont l'objectif était l'évaluation de plusieurs psychédéliques (LSD, psilocybine) contre divers troubles mentaux (symptômes anxio-dépressifs de fin de vie, dépression, addictions…). Les chercheurs concluent que ces substances constituent « *des thérapeutiques prometteuses, d'efficacité rapide* », avec des bénéfices pouvant durer « *plusieurs mois après une prise unique* ».

© Bankerov/Adobe Stock

Lianes de la jungle péruvienne utilisées dans la préparation de l'ayahuasca

[::] **Sérotonine.** Un des principaux transmetteurs du système nerveux central.

Lucie Berkovitch : GHU Paris Psychiatrie & neurosciences ; Université de Paris

Bruno Roméo : unité de recherche Psycomadd (Université Paris Saclay)

En 2012, 197 024 séjours à l'hôpital étaient dus à l'alcool, contre 241 186 pour le diabète, considéré comme l'une des pathologies induisant le plus d'hospitalisations. Source : F. Paille *et al. BEH*, 7 juillet 2015

L. Berkovitch *et al. Encephale*, 20 avril 2021 ; doi : 10.1016/j.encep.2020.12.002

© Adobe Stock

Champignons du genre *Psilocybe* cultivés pour la recherche médicale

Mais voilà, la plupart de ces études portaient sur une dizaine à une cinquantaine de patients, alors que les travaux nécessaires à l'autorisation d'un médicament conventionnel en incluent généralement plusieurs milliers. Par ailleurs, les essais cliniques analysés étaient ouverts, et non en double aveugle et randomisés : les patients et leurs soignants connaissaient la nature du traitement reçu, ce qui introduit un biais important dans les résultats.

Le temps du double aveugle

En avril 2021, une équipe britannique du Collège impérial de Londres a rapporté avoir mené un essai en double aveugle et randomisé pour comparer l'effet de la psilocybine à celui de l'escitalopram, un antidépresseur conventionnel. Les résultats sont en apparence très encourageants : les patients traités avec la première étaient 22 % plus nombreux à présenter une diminution de plus de 50 % de leur niveau de dépression que les patients sous traitement médicamenteux (70 % contre 48 %). Là encore, le nombre de sujets recrutés (59) était très faible. D'où la nécessité de poursuivre des recherches plus ambitieuses.

En France, **Luc Mallet**, psychiatre au CHU Henri Mondor et chercheur à l'Institut du cerveau (ICM) à Paris, et ses collègues ont lancé début décembre 2021 le projet Adely LSD. « *Représentant la première grande étude française sur les psychédéliques, ce projet vise notamment à évaluer les possibles bénéfices du LSD contre la dépendance alcoolique. Cela, via une approche translationnelle qui combinera des études chez des rongeurs, menées par les équipes de* **Mickaël Naassila** *à l'université de Picardie Jules-Verne et d'***Éric Burguière** *à l'ICM, et un essai randomisé en double aveugle, qui comprend 210 patients suivis dans 8 services d'addictologie d'Île-de-France* », détaille le psychiatre. Les premiers résultats de ces travaux ne sont pas attendus avant la fin 2024. À Amiens, l'équipe de Mickaël Naassila travaille en parallèle sur un autre grand projet, européen cette fois : Psi-Alc, lancé en 2019 pour une durée de 4 ans, et mené en partenariat avec des chercheurs allemands, italiens et suisses. Leur but est, entre autres, de décrypter les mécanismes d'action qui pourraient réduire l'envie de boire de l'alcool, après absorption de psilocybine. Lors de premiers travaux chez le rat, publiés en novembre 2021, le groupe a constaté que ce psychédélique était capable de restaurer l'activité d'un gène dont l'expression est diminuée chez les dépendants à l'alcool : mGluR2. Lequel code pour une protéine dite « récepteur métabotropique de type 2 du glutamate », présente sur des neurones du cortex préfrontal (au niveau du front). « *Comprendre les mécanismes via lesquels les psychédéliques seraient efficaces contre l'addiction à l'alcool, et d'autres troubles mentaux, est crucial pour valider leur possible efficacité* », explique Mickaël Naassila. Reste que s'ils confirment leurs promesses, les psychédéliques ne seront pas pour autant des pilules miracles. Et pour cause !

Gare à ne pas s'emballer

Parce que les psychédéliques peuvent provoquer des états d'intense panique mâtinés d'angoisses, phobies et confusion, leur usage doit être encadré par un professionnel de santé qui s'assure du bien-être physique et psychologique du patient, pendant et après le traitement. Or, « *vu le nombre limité de psychiatres en France, cela devrait constituer un frein majeur à une utilisation large en psychiatrie* », relève Lucie Berkovitch. Par ailleurs, le risque n'est pas nul de voir leur démocratisation favoriser un usage récréatif de ces substances… comme cela a été le cas pour la kétamine, un autre psychotrope autorisé depuis fin 2020 en France comme antidépresseur, et dont la capacité à provoquer une sensation de déconnexion entre le corps et l'esprit a conduit à de nombreux abus récréatifs potentiellement dangereux. De fait, « *si leur efficacité est validée, les psychédéliques devraient rester réservés aux patients qui répondent mal aux traitements conventionnels* », assure **Wissam El Hage**, psychiatre et directeur du centre d'investigation clinique de Tours. Mais même en se conformant strictement à cette restriction, l'ajout de ces substances à la pharmacopée actuelle constituerait une avancée majeure… tant l'impact clinique, social et économique des troubles mentaux peu, pas ou mal soignés est considérable. **Kheira Bettayeb**

Luc Mallet, Éric Burguière : unité 1127 Inserm/CNRS/UPMC

Mickaël Naassila : unité 1247 Inserm/Université de Picardie Jules Verne, Groupe de recherche sur l'alcool & les pharmacodépendances

Wissam El Hage : CIC 1415 Inserm/CHRU de Tours ; unité 1253 Inserm/Université de Tours

R. Carhart-Harris *et al. N Engl J Med.*, 15 avril 2021 ; doi : 10.1056/NEJMoa2032994

M. W. Meinhardt *et al. Sci Adv.*, 17 novembre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abh2399

S. Sassano-Higgins *et al. Depress Anxiety*, 22 juin 2016 ; doi : 10.1002/da.22536

© Axel Bueckert/Adobe Stock

La psychiatrie s'intéresse de plus en plus aux substances psychédéliques, en particulier aux effets de la psilocybine sur la dépendance à l'alcool.