

Année 2024/2025

N°34

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Mélusine MOLIN

Née le 5 janvier 1997 à Paris (75)

La place de l'expérience mystique dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool par thérapie psychédélique

Présentée et soutenue publiquement le **23 avril 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Nicolas BALLON, Psychiatrie-Addictologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Jérôme BACHELLIER, Psychiatrie-Addictologie, PH, CHU – Tours

Professeur Paul BRUNAULT, Psychiatrie-Addictologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Raphaël SERREAU, Santé publique-Addictologie, PH – CHU d'Orléans

Résumé

La classe pharmacologique des psychédéliques classiques regroupe les substances hallucinogènes à activité agoniste sérotoninergique. Dans le domaine du trouble de l'usage de l'alcool, les premières études indiquent une efficacité prometteuse. De plus, les psychédéliques se révèlent sans risque lorsqu'ils sont administrés à un public convenablement informé en milieu contrôlé. Utilisés depuis des millénaires dans des rituels sacrés de guérison ou de divination, leur capacité à induire une expérience de type « mystique » est aujourd'hui scientifiquement reconnue. L'impact de ce phénomène à caractère spirituel sur l'efficacité thérapeutique est examiné dans certains essais récents. Ce travail présente une étude de la portée analysant les liens entre la dimension mystique de l'expérience induite et l'efficacité thérapeutique en psychiatrie et addictologie. Celle-ci retrouve une corrélation significative, globalement consistante sur les dix-huit essais cliniques sélectionnés. Toutefois, la question du potentiel rôle thérapeutique de cette expérience subjective reste ouverte et invite à approfondir la compréhension du fonctionnement de ces traitements. D'un côté, les dernières découvertes en neurosciences identifient des mécanismes intracérébraux par lesquels les psychédéliques pourraient agir sur l'addiction indépendamment des effets subjectifs aigus. D'autre part, une approche holistique permet d'envisager les processus psychologiques pouvant faire de l'expérience mystique un levier thérapeutique pour dépasser ce trouble. Ces perspectives ouvrent le débat sur la pertinence de développer la dimension spirituelle dans les prises en charge psychiatriques et addictologiques.

Mots clés : psychédéliques, trouble de l'usage de l'alcool, spiritualité, expérience mystique, efficacité thérapeutique, scoping review.

Abstract

The pharmacological class of classical psychedelics is represented by serotonergic agonist hallucinogens. First studies in the field of alcohol use disorder show promising effects. Moreover, psychedelics prove to be safe when given in a well-controlled environment to a well-informed public. Used for thousands of years in sacred rituals for healing or divination, their ability to induce “mystical type” experience is now scientifically recognized. Several trials have recently reviewed the links between this spiritual phenomenon and treatment effects. This work submits a scoping review of the therapeutic implications of psychedelic treatment mystical experience in mental and addictive disorders. It points a significative and generally consistent correlation over the eighteen selected trials. However, the therapeutic involvement of this subjective experiment remains unclear and more research is needed to better understand how these therapies work. On the one hand, latest neurologic discoveries describe cerebral mechanisms by which psychedelics could prevent addictions, aside from acute subjective effects; on the other hand, a holistic approach provides psychological understanding of how mystical experience could portray therapeutic leverage against this disorder. Given this perspective, we can ask ourselves how much space we are ready to make for spirituality in mental and addictive disorders care.

Key words : psychedelics, alcohol use disorder, spirituality, mystical experience, treatment outcome, scoping review.

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste || CORBINEAU Mathilde | Orthophoniste |
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

Serment d'Hippocrate

En présence des enseignants et enseignantes de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères et consœurs si j'y manque.

Remerciements

Pour m'avoir accompagnée dans l'élaboration de ce travail,
je tiens à remercier chaleureusement :

Le Docteur Jérôme BACHELLIER
pour m'avoir guidée avec confiance et enthousiasme

Le Professeur BRUNAULT et le Professeur SERREAU
pour leur aiguillage rigoureux

Le Professeur Nicolas BALLON
pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse

Ma mère et mon père
pour la relecture sans faille et le soutien sans limite

Fernando, Luís et Gardel
pour m'avoir transmis un peu de la sagesse amazonienne

Arthur
pour l'inspiration, l'aventure et la magie

Et tous ceux qui, malgré les obstacles,
continuent de faire avancer la recherche psychédélique



Illustration 1. Sculpture datant de l'époque précolombienne (entre le I^{er} et le V^{ème} siècle) située dans le parc archéologique de San Agustín en Colombie (photographie personnelle).

Table des matières

Couverture	1
Résumé	2
Abstract	3
Liste des enseignants	4
Serment d'Hippocrate	9
Remerciements	10
Table des matières	12
Introduction	15
I. Les psychédéliques, des substances enthéogènes	17
A. Présentation d'une classe médicamenteuse atypique	17
1. Généralités et nomenclature	17
2. Pharmacologie des différentes substances	19
3. Description de l' « effet psychédélique »	22
4. Présentation des thérapies psychédéliques	23
B. Usages sacrés à travers le temps et les continents	26
1. Animisme et psychédéliques	26
2. La place des psychédéliques dans une spiritualité mondialisée	29
C. Exploration scientifique du phénomène mystique induit par les psychédéliques	31
1. Le phénomène mystique : une expérience à la lisière du dicible	31
2. Échelles d'évaluation appliquées aux substances	32
3. Exploration du potentiel enthéogène des psychédéliques	34
II. Le trouble de l'usage de l'alcool, un trouble complexe lié à la spiritualité	36
A. Le trouble de l'usage de l'alcool, un enjeu de santé publique	36
1. Épidémiologie	36
2. Critères diagnostics	36
a. Les usages de l'alcool	
b. Le trouble de l'usage de l'alcool	
3. Les dégâts de l'alcool	39
a. Conséquences médicales	
b. Préjudices sociaux	
4. Prise en charge	40
a. Psychothérapie et interventions psychosociales	
b. Traitements médicamenteux	
B. Addiction et spiritualité	43

1. La religiosité comme facteur protecteur partiel	43
2. La spiritualité au service de la rémission	43
3. Croissance spirituelle et décroissance alcoolique	44
III. La thérapie psychédélique dans le trouble de l'usage de l'alcool	46
A. Un potentiel thérapeutique encourageant	46
1. Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	46
2. Données descriptives	47
B. Un profil de risque rassurant	50
1. Toxicité physiologique	50
a. Effets sympathomimétiques	
b. Surdosage et risque de décès	
c. Neurotoxicité	
d. Syndrome sérotoninergique	
2. Risque addictologique	52
3. Répercussions psychologiques et psychiatriques	53
a. Détresse psychologique aiguë	
b. Trouble psychiatrique grave	
c. Anomalies sensibles	
4. Conséquences sociales et sociétales	55
IV. Impact de l'expérience mystique sur l'efficacité thérapeutique : une étude de la portée	57
A. Introduction	57
B. Méthode	59
1. Critères d'éligibilité	59
2. Sources de données	59
3. Stratégie de recherche	59
4. Sélection des études	60
5. Extraction des données	61
C. Résultats	62
1. Présentation des articles	62
2. Mesure du critère de jugement principal	64
3. Mesure de l'expérience subjective	65
4. Évaluation de la qualité des études	66
5. Corrélation entre la dimension mystique et l'efficacité thérapeutique	68
a. Questionnaire de l'expérience mystique	
b. Questionnaire sur l'état de conscience modifié	
c. Autres outils	
6. Corrélation entre l'intensité globale des effets et l'efficacité thérapeutique	70
7. Corrélation entre les autres aspects subjectifs et l'efficacité thérapeutique	70

D. Discussion	74
1. Discussion des résultats	74
2. Forces de l'étude	76
3. Limites de l'étude	77
E. Conclusion	80
V. Les mécanismes biopsychosociaux sous-jacents	82
A. Des mécanismes neurologiques à la psychothérapie	82
1. Effet agoniste sérotoninergique	82
2. Modulation de circuits neuronaux affectés	84
a. Le réseau de mode par défaut	
b. Le système préfrontal	
c. Les centres de régulation émotionnelle	
d. Des changements persistants	
3. Promotion de la plasticité cérébrale	87
a. Les psychoplastogènes	
b. Le potentiel psychoplastogène des psychédéliques	
B. L'expérience mystique : une expérience transformatrice	91
1. Assouvir le besoin de sens et apaiser les angoisses existentielles	91
a. La spiritualité, donner du sens pour apaiser l'angoisse existentielle	
b. L'expérience psychédélique comme conversion religieuse	
c. La qualité noétique et les intuitions	
2. L'expérience d'unité et la dissolution de l'égo	96
a. La connexion	
b. L'émotion d'admiration	
Conclusion	102
A. Synthèse générale	102
B. Préconisations pour la pratique	104
1. Susciter l'étincelle	104
2. Entretenir la flamme	105
C. Développer l'<i>empowerment</i> pour des soins plus humains	107
Bibliographie	109
Signatures	123
Dépôt de thèse	124
Couverture arrière	125

Introduction

Les psychédéliques classiques constituent la classe pharmacologique des substances hallucinogènes caractérisées par une activité d'agoniste sérotoninergique (1). D'origine naturelle (comme la psilocybine) ou synthétique (comme le LSD), leur étude médicale à partir des années 1950 révèle une efficacité prometteuse, en particulier pour la psychiatrie et l'addictologie (2–5). Cependant, la recherche sur les psychédéliques se voit brusquement interrompue par un consensus international de prohibition et de puissantes campagnes de désinformation à leur égard. Malgré des obstacles réglementaires et socioculturels persistants, on constate depuis une vingtaine d'année, un regain d'intérêt scientifique notoire. En témoignent une littérature en croissance exponentielle et le déploiement, quoi qu'en encore restreint d'essais cliniques de part et d'autre du globe (6).

La perspective d'une nouvelle classe médicamenteuse en addictologie est d'importance. Particulièrement dans le registre du trouble de l'usage de l'alcool, il apparaît impératif d'enrichir les prises en charge. En effet, aux dommages sanitaires et sociaux sévères (7) s'ajoute une prévalence préoccupante, approchant les 4% de la population mondiale (8). Les stratégies actuellement recommandées s'avèrent insuffisantes pour contrôler cette pathologie sous-tendue par des facteurs biologiques et psychologiques complexes, comme l'illustre le taux de rechute à un an de 70% (9).

Les psychédéliques se différencient des autres traitements psychotropes par les effets subjectifs puissants observés dans les premières heures d'induction (10). Leur nature particulière occasionne une expérience dont le vécu est assimilé au registre du spirituel, la plaçant fréquemment parmi les expériences les plus porteuses de sens de toute une vie (11). La caractérisation de cette expérience dite « mystique » et ses implications en matière de santé mentale sont à l'étude mais ne sont pas clairement élucidées. Les lacunes dans ce domaine s'expliquent de plusieurs façons. Dans un contexte de reprise laborieuse de la recherche sur les psychédéliques, la quantité de littérature existante reste limitée. De plus, le monde médical, soucieux de privilégier une rigueur cartésienne, peine à investir la sphère du vécu subjectif. Plus particulièrement en France, la prégnance du principe de laïcité restreint l'étude d'approches thérapeutiques associées à la spiritualité. Aussi, ce travail propose d'explorer **le rôle de l'expérience mystique dans l'efficacité thérapeutique des psychédéliques dans le trouble de l'usage de l'alcool.**

Cette question sera abordée au moyen d'une étude de la portée. Cette approche méthodologique permet de s'inscrire dans une démarche scientifique rigoureuse tout en s'adaptant à un sujet en développement, caractérisé par des données peu nombreuses et hétérogènes.

De plus, compte tenu de la dimension émergente du sujet, des axes d'analyse complémentaire seront investigués, afin de fournir les connaissances utiles à sa bonne compréhension et de visiter des pistes de l'ordre de l'hypothétique. Ainsi, seront évoqués les liens que noue la spiritualité avec les substances psychédéliques mais également avec la problématique alcoolique. Les preuves cliniques de l'efficacité et de la sécurité de ces substances dans le trouble de l'usage de l'alcool seront explicitées. Enfin, l'exploration des potentiels mécanismes d'action thérapeutique permettra d'affiner la réflexion générale. Parce qu'elles concernent des sujets complexes, multidisciplinaires (médecine, psychologie, neuroscience, anthropologie) et difficilement quantifiables, ces questions secondaires relèvent d'une littérature éparse, impliquant une démarche exploratoire plus souple. Celle-ci s'appuiera sur une recherche rigoureuse sur les banques Pubmed, PsycArticles et PsycInfo, mais également Google scholar afin d'accéder à des sources académiques hors du circuit médical (sciences humaines, rapports de recherche non publiés). Cette investigation privilégiera des informations croisées, publiées dans des revues fiables et issues des travaux les plus récents, jusqu'à décembre 2024.

Ainsi, en combinant une étude de la portée rigoureusement structurée et une revue narrative exploratoire, nous étudierons la place de l'expérience mystique dans l'efficacité thérapeutique des psychédéliques dans le trouble de l'usage de l'alcool.

I. Les psychédéliques, des substances enthéogènes

A. Présentation d'une classe médicamenteuse atypique

1. Généralités et nomenclature

Les psychédéliques forment une classe de substances psychoactives caractérisée par une altération radicale de la perception et de la conscience. Administrés à dose efficace, ils induisent un état de conscience modifié ou non-ordinaire, caractérisé par des changements profonds des perceptions sensorielles, des fonctions cognitives et du vécu émotionnel, pouvant aller jusqu'à une impression de dissolution de l'égo ou à une expérience spirituelle (11). Les psychédéliques dits classiques comprennent la psilocybine, le diéthyllysergamide (LSD), la diméthyltryptamine (DMT) et la mescaline. Les effets aigus, que nous détaillerons par la suite, sont multiples, variables et difficiles à cerner. En témoignent les différentes terminologies employées pour désigner ces substances.

Dès les premières classifications de substances psychotropes, les psychédéliques sont assimilés à la notion d'« hallucinogènes », c'est-à-dire « qui produit des hallucinations » (12). Ce terme encore très utilisé dans la littérature scientifique, notamment anglophone, se réfère à certains effets sensoriels induits par les substances (13). Il est critiqué pour être réducteur car il n'intègre qu'un des aspects de l'expérience. D'autant plus que les hallucinations à proprement parler sont rares, les effets visuels s'apparentant plutôt à des distorsions. Par la suite, alors que les connaissances neurologiques évoluent, les produits sont classés selon leurs effets sur le système nerveux. Les psychédéliques sont dès lors identifiés comme des perturbateurs de l'activité nerveuse, à la différence des substances qui l'accélèrent ou la ralentissent. C'est l'idée que l'on retrouve dans la classification proposée par les psychiatres français Jean Delay et Pierre Deniker et validée en 1961 par le congrès mondial de psychiatrie (14). Cette classification se partage en psycholeptiques (ralentisseurs), psychoanaleptiques (accélérateurs) et psychodysleptiques (perturbateurs). Initialement perçues comme des substances capables de simuler la psychose, l'appellation de psychotomimétique est utilisée par les savants occidentaux (15). Mais après avoir eu l'occasion d'expérimenter l'ingestion de mescaline dans un contexte cérémoniel auprès de population amérindienne, le psychiatre britannique Humphry Osmond, jugeant cette expression trop réductionniste, propose en 1956 le terme de psychédélique (16). Issu d'échanges épistolaires avec l'écrivain Aldous Huxley, il vient du grec « psyché » qui veut dire âme ou esprit et « dêlos » qui signifie révéler ou manifester. Cette formule rend compte de l'expansion psychique pouvant être induite par ces produits. Albert Hofmann, le chimiste suisse à l'origine de la synthèse du LSD introduira le terme d'enthéogène. Dérivé des racines grecques « entheos, qui signifie « Dieu à l'intérieur » et « genesthe » qui signifie « générer », il fait référence à la

dimension spirituelle que peut revêtir l'expérience (17). Si aucun de ces termes ne fait véritablement consensus ni ne permet d'englober la totalité de l'expérience induite, leur diversité permet de rendre compte de la complexité du phénomène. Dans ce travail, nous utiliserons préférentiellement la dénomination psychédélique qu'on retrouve majoritairement dans la littérature francophone. Le diagramme de l'ingénieur Derek Snider qui classe les substances psychoactives en fonction de leurs effets permet de situer les psychédéliques classiques (en bleu clair) (Figure 1).

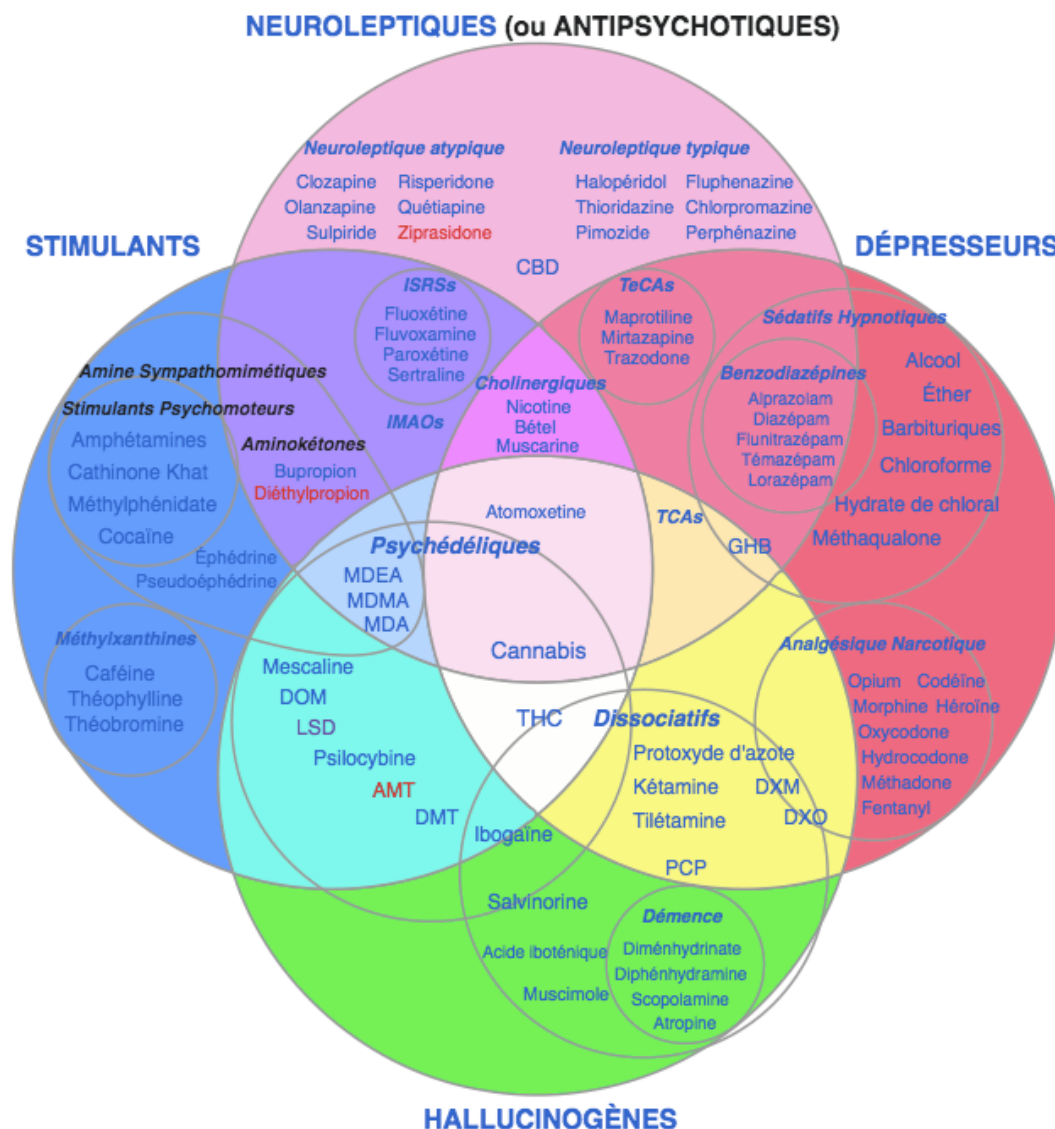


Figure 1. Diagramme de classification des substances psychoactives. Source : Derek Snider, 2007, sous licence GFDL (18).

2. Pharmacologie des différentes substances

Pharmacologiquement, les psychédéliques dits classiques sont des alcaloïdes à propriété agoniste du récepteur de la sérotonine 5-HT_{2A} (1). Il en existe deux classes, les tryptamines et les phénéthylamines. Leurs principaux représentants sont la psilocybine, le diéthyllysergamide (LSD) et la diméthyltryptamine (DMT) pour le premier groupe, et la mescaline pour le second. A ceux-ci s'ajoutent d'autres molécules moins répandues et peu étudiées telles que la 2,5-diméthoxy-4-éthylamphétamine (DO-ET), composé synthétique, et la 5-méthoxy-diméthyltryptamine (5-MeO-DMT), présente dans plusieurs espèces végétales et animales comme le crapaud du désert du Sonora. Au niveau neuropharmacologique, les psychédéliques classiques sont impliqués dans un très grand nombre de voies avec une grande variabilité de profils d'affinités d'une molécule à l'autre (19).

D'autres substances sont parfois assimilées aux psychédéliques pour leur profil neurochimique ou leurs effets subjectifs proches. C'est le cas de l'amphétamine empathogène (ou entactogène) 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA), inhibiteur et libérateur mixte de la recapture de la sérotonine et de la dopamine. On retrouve également certains anesthésiants dissociatifs tels que la kétamine, la phéncyclidine et le dextrométorphan, ou encore des agents anticholinergiques tels que la scopolamine et l'atropine, et enfin une catégorie d'hallucinogènes atypiques, agissant sur de multiples systèmes de neurotransmetteurs, en l'occurrence la salvia divinorum et l'ibogaïne (1,20).

La psilocybine est la substance psychoactive des champignons dits hallucinogènes. Elle est retrouvée dans plus de deux-cents espèces de champignons du genre *Psilocybe* que l'on rencontre sur tous les continents (photographie présentée en Figure 2) (21). C'est en 1958 qu'Albert Hofmann l'isole chimiquement pour la première fois (22). La psilocybine est en fait une prodrogue qui se voit quasi-totalement métabolisée en psilocine, substance pharmacologiquement active, par son premier passage hépatique lorsqu'elle est prise par voie orale. Administrée par voie intra-veineuse, c'est au niveau rénal qu'elle est métabolisée en psilocine, avec une biodisponibilité abaissée. Ses effets semblent être médiés par la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} principalement, mais aussi 5-HT_{2C} et 5-HT_{1C}. Les doses classiquement utilisées et bien tolérées chez les humains sont de l'ordre de 8 à 25 mg per os et de 1 à 2 mg IV. Les effets durent entre trois à six heures et augmentent proportionnellement à la dose (19,23–26).

Le LSD ou diéthyllysergamide est une tryptamine semi-synthétique dérivée de l'ergotamine, un alcaloïde naturel de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*). Il est synthétisé pour la première fois en 1938, de manière accidentelle, par le chimiste suisse Albert Hofmann (10). Cette molécule agit principalement comme agoniste des récepteurs

sérotoninergiques mais aussi sur les sites des récepteurs dopaminergiques et adrénergiques. Ingérée, elle est psychoactive en très petite quantité puisque les premiers effets subjectifs sont perceptibles à partir de 25 µg. Les doses utilisées typiquement varient entre 50 et 150 µg. Les effets subjectifs du LSD augmentent en intensité en fonction de la dose administrée, jusqu'à une certaine dose à partir de laquelle ils atteignent une intensité maximale, c'est l'effet plateau. Leur durée varient entre huit et quatorze heures (10,19,25,27).



Figure 2. Champignon de type psilocybe en Suède. Source : Kumm, 2007, sous licence CC BY-SA (28).

La DMT ou diméthyltryptamine est une molécule présente dans plusieurs espèces végétales, endémiques d'Amérique centrale et du sud. C'est une tryptamine à la structure chimique similaire à la sérotonine (29). Proche du LSD et de la psilocybine, celle-ci partage leur affinité pour le récepteur 5-HT_{2A} (30). Ses propriétés hallucinogènes sont décrites pour la première fois en 1956 par le chimiste et psychiatre hongrois Stephen Szara (31). Notons que la DMT est une molécule présente de façon endogène dans l'organisme de l'être humain et d'autres mammifères, tels que le rat (32). Une enzyme capable de la synthétiser à partir de la tryptamine (l'indoléthylamine N-méthyltransférase), est largement présente dans les fluides corporels humains, bien que son rôle physiologique soit encore flou (33). La DMT est principalement consommée en Amérique latine sous forme d'un breuvage appelé « ayahuasca », mais peut également être vaporisée, inhalée ou prise (34,35). L'ayahuasca, étant composé d'un mélange de plantes, sa pharmacologie se complexifie. La recette, dont certains détails varient d'une région à l'autre, repose sur la décoction d'écorce de la liane *Banisteriopsis caapi* (*B. caapi*) et des feuilles de l'arbuste *Psychotria viridis*, qui contient la DMT (36). Prise par voie orale, la DMT est inactive, en raison de sa dégradation par les enzymes de

monoamine oxydase présentes dans les intestins. La liane *B. caapi* est naturellement riche en alcaloïdes β -carboline (tels que l'harmine, l'harmaline et la tétrahydroharmine), qui sont des inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase. Ainsi, les différents composés de l'ayahuasca protègent la DMT d'une dégradation intestinale, permettant son accès au système nerveux central. Par ailleurs, il semblerait que les autres composants de l'ayahuasca présentent des effets psychoactifs intéressants. En effet, l'inhibition de la monoamine oxydase médiée par *B. caapi* pourrait également protéger de la dégradation d'autres monoamines intracérébrales telles que la sérotonine, la dopamine et la norépinéphrine. En outre, il n'est pas encore déterminé dans quelle mesure l'harmine, l'harmaline et la tétrahydroharmine sont pourvoyeuses d'effets psychédéliques indépendants (25,36,37).

La mescaline est une phénéthylamine naturelle. On la trouve dans certains cactus tels que le peyotl (*Lophophora williamsii*, photographie présentée en Figure 3) qui pousse dans le sud de l'Amérique du Nord, et le cactus wachuma (*Echinopsis pachanoi*), surnommé San Pedro, présent en Amérique du sud. De sa formule 3,4,5-triméthoxyphénéthylamine, la mescaline est isolée chimiquement par Arthur Heffter en 1896 (38). Comme les autres psychédéliques, c'est un agoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et 2C, et c'est l'un des plus sélectivement sérotoninergiques (39). La dose habituelle efficace se situe entre 300 et 500 mg et ses effets durent six à huit heures (25,40).



Figure 3. Peyotl photographié au Mexique. Source : Kauderwelsch, 2006, sous licence CC BY-SA(41).

3. Description de l' « effet psychédélique »

L'administration de psychédéliques entraîne des effets psychotropes que l'on peut répartir en trois stades successifs, illustrés par la Figure 4 (42). Les effets immédiats sont les plus bruyants. Ils apparaissent quelques minutes après la prise et durent entre trois et quatorze heures selon les produits. Cette phase est qualifiée d'expérience psychédélique aiguë et c'est celle qui est le plus décrite dans la littérature. Par la suite, survient l'*afterglow* ou effet résiduel post-séance, qui persiste entre plusieurs heures et plusieurs jours. Durant ce stade, on observe une impression de sensibilité accrue, une diminution de l'anxiété et une augmentation de la bienveillance envers soi-même et les autres (43,44). Finalement, la période des effets thérapeutiques à long terme s'étend sur une durée qui n'est pas encore clairement déterminée, probablement plusieurs semaines. On y observe des modifications dans les schémas cognitifs et comportementaux dont la description et la compréhension restent incomplètes à ce jour (45,46).

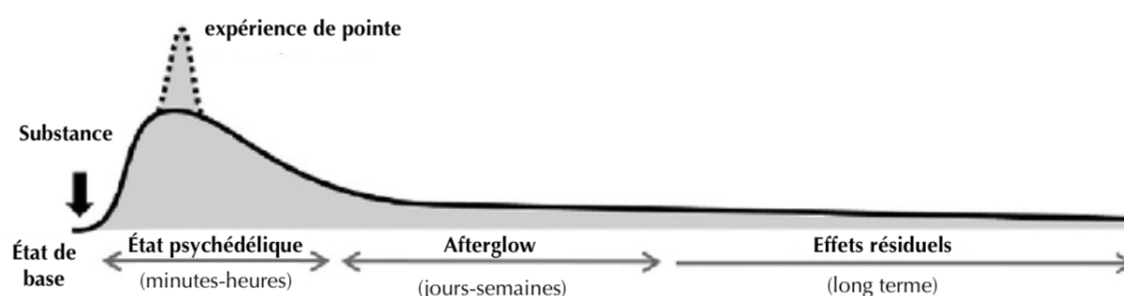


Figure 4. Les différents stades des effets subjectifs des psychédéliques¹. Source : Majic et al., 2015, J Psychopharmacol Oxf (42).

L'expérience psychédélique aiguë est marquée par une perturbation profonde des processus perceptifs, émotionnels et cognitifs. Cet état de conscience altéré s'apparente, sur certains aspects, à celui du rêve. Sur le plan affectif, l'expérience émotionnelle est globalement intensifiée. L'individu peut ressentir avec une profondeur rare des sentiments positifs, tels que la joie, la sérénité ou l'amour, mais également des affects négatifs tels que l'angoisse ou la tristesse. L'altération cognitive se manifeste par une diminution du contrôle des pensées, une tendance hyper associative avec des rapprochements ou des analogies pouvant être perçus comme désorganisés ou bien particulièrement créatifs. Les changements perceptifs consistent en une intensification des ressentis ou des distorsions sensorielles. Au niveau visuel, on parle d'illusions, de pseudo-hallucinations ou de phénomènes de restructuration visuelle : apparition d'imageries élémentaires et complexes, synesthésies audio-visuelles, modification de la

¹ Légendes traduites de l'anglais par l'auteure.

signification donnée aux perceptions. L'association de ces perturbations multimodales fait émerger des phénomènes psychologiques complexes. Ainsi, les tendances hyper associatives couplées à une ouverture émotionnelle permettent une amplification des capacités introspectives. L'impression de « clairvoyance » (*insightfulness* en anglais) est souvent prégnante, c'est-à-dire l'intuition de toucher à une vérité fondamentale. Un autre champ essentiel de la sémiologie psychédélique touche au concept du soi. Physiquement, la perception des limites du corps peut s'estomper. Mais également sur un plan plus abstrait, la notion de soi, de son identité propre, a tendance à s'affaiblir. C'est ce qu'on appelle la dissolution de l'égo. Elle est le plus souvent vécue de façon positive, exprimée comme une « expérience d'unité », mais peut également revêtir un caractère effrayant, s'apparentant à une angoisse de morcellement. Au total, l'expérience peut être d'une telle profondeur dans le vécu subjectif de l'individu qu'elle revêt pour lui une valeur existentielle, spirituelle ou mystique. Enfin, typique de l'expérience psychédélique est son caractère ineffable, c'est-à-dire l'incapacité de la décrire de façon appropriée par le langage. Cet aspect complexifie par définition l'étude rigoureuse des effets de ces substances (24,42,47).

L'outil d'évaluation des effets subjectifs des psychédéliques la plus communément usité est l'échelle des hallucinogènes (HRS pour Hallucinogen Rating Scale). Elle a été développée par le psychiatre américain Strassman au cours d'expérimentations sur la DMT (48). Ce questionnaire comprend une large gamme d'items que l'on peut regrouper en six catégories conceptuelles : phénomènes somesthésiques (sensations intéroceptives et tactiles), affects (réponses émotionnelles), perceptions (expériences visuelles, auditives, gustatives et olfactives), cognitions (modification des processus ou du contenu de pensées), volition (modification de la capacité de contrôle) et intensité (puissance des différents effets perçus) (10).

4. Présentation des thérapies psychédéliques

Aujourd'hui les protocoles de soin ayant recours aux psychédéliques classiques intègrent la prise de substance dans une démarche psychothérapeutique standardisée. On parle de thérapies psychédéliques ou psychothérapies assistées par psychédéliques. Il en existe plusieurs modèles mais la structure globale reste la même (49–51). Celle-ci est classiquement constituée d'une phase de préparation, d'une ou plusieurs sessions d'administration de la substance et d'une phase d'intégration. Les étapes de préparation et d'intégration peuvent s'étendre sur un nombre variable de séances. L'intégration consiste à traiter les événements vécus pendant la prise de psychédélique. Il s'agit d'aider le patient à identifier les aspects de son expérience pertinents pour sa démarche de soin et à les intégrer dans sa vie quotidienne (44).

La notion de « set and setting », introduite pour la première fois par Timothy Leary en 1961 (52), joue un rôle central. Le terme « set » fait référence à l'état d'esprit et aux attentes d'un individu qui entre dans une thérapie psychédélique, tandis que « setting » correspond aux caractéristiques de l'environnement physique présentes lors de l'expérience (53). Ces deux paramètres peuvent faire l'objet d'une attention plus ou moins rigoureuse selon les différents protocoles expérimentaux. Ainsi, certaines études proposent une préparation intellectuelle ou psychologique des sujets en amont de la prise, par des séances de psychoéducation, d'informations concernant les effets attendus, voire d'authentiques psychothérapies visant à potentialiser les bénéfices de l'expérience psychédélique à venir. Le setting est quant à lui modulable par la préparation matérielle de la pièce où a lieu la thérapie, la position du patient, la présence de musique, l'accompagnement par un soignant, etc. Malgré un consensus sur l'importance de soigner la préparation et le déroulé des expériences psychédéliques afin d'en améliorer le confort et les bénéfices escomptés, il existe à ce jour très peu d'études testant rigoureusement les interactions entre ces données (20,54).

Dans ce domaine émergent de la recherche, les indications médicales sont encore floues mais les premiers résultats suggèrent un large champ d'intérêt. Bien que certaines données révèlent des effets intéressants sur la douleur (maux de tête (55)), c'est principalement en psychiatrie et en addictologie que les psychédéliques sont étudiés. La psilocybine révèle une bonne efficacité pour le trouble obsessionnel-compulsif (56), la dépression résistante (57), le sevrage tabagique (58) et le trouble de l'usage de l'alcool, comme nous le verrons par la suite (59). Concernant la dépression, pour tous psychédéliques classiques confondus, des méta-analyses rapportent une efficacité significative, rapide (dès le premier jour post traitement) et prolongée (jusqu'à six mois) (60,61). En 2021, le premier essai contrôlé randomisé à comparer la psilocybine à un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine conventionnel a révélé que ce psychédélique était aussi efficace pour réduire les symptômes de la dépression et présentait moins d'effets secondaires (62). Ces résultats prometteurs seront à confirmer par de plus amples données. Toutefois, certains pays ont déjà fait une place à ces substances dans leur arsenal thérapeutique. C'est le cas de la Suisse qui fournit depuis 2014 des autorisations médicales exceptionnelles. Le service ambulatoire d'addictologie des hôpitaux universitaires de Genève propose des psychothérapies assistées par psychédéliques pour la population clinique générale souffrant d'un trouble résistant aux traitements considérés comme scientifiquement avérés : trouble dépressif, trouble anxieux généralisé, trouble lié à l'utilisation de substances, troubles obsessionnels-compulsifs et troubles du comportement alimentaire (42).

Pour conclure, nous voyons ici que les psychédéliques représentent une classe médicamenteuse complexe par la diversité des molécules qui la composent,

l'hétérogénéité des effets produits et leur dimension subjective. Les effets psychotropes, d'une nature si singulière et d'une intensité rare, confèrent à ces substances une place bien particulière au sein des sociétés en ayant traditionnellement l'usage.

B. Usages sacrés à travers le temps et les continents

Dans plusieurs zones géographiques et à travers les époques de l'histoire de l'humanité, des plantes et champignons hallucinogènes ont accompagné les rituels magiques et religieux. Cette partie propose une présentation non exhaustive de certaines de ces coutumes.

1. Animisme et psychédéliques

Si les produits naturels contenant des substances psychédéliques existent dans toutes les régions du monde, c'est sur le continent américain que les indices d'un usage humain ancien sont les plus abondants. L'époque précolombienne a laissé peu de vestiges observables mais plusieurs arguments font croire à un usage largement répandu sur toutes les terres d'Amérique centrale et du sud. Des analyses linguistiques démontrent l'emploi de champignons psychédéliques dans nombre des groupes ethniques qui peuplaient ces terres avant l'arrivée des Européens. Entre autres, les Mayas, les Chatinos, les Huastecans ou encore les Mazatèques (63). De plus, les « pierres à champignons » (illustrées dans la Figure 5), ces statues sculptées en forme de champignons humanoïdes à travers ces régions, renforcent l'hypothèse d'un culte spécifique. Certaines étant datées du VI^{ème} siècle avant Jésus Christ laissent envisager un usage millénaire de ces substances (64,65). De plus, des boutons de peyote collectés par l'homme et retrouvés au Mexique ont été datés du IV^{ème} millénaire avant Jésus Christ (66).



Figure 5. Photographie de pierres à champignon au Guatemala. Source : SF Borhegyi, 1961, Am Antiq (64).

Les premières observations documentées datent du XV^{ème} siècle, lorsque les colons européens entrent en contact avec les populations autochtones d'Amérique. Dans les Antilles, l'équipage de Christophe Colomb rencontre le peuple Taïno. Celui-ci a pour coutume de priser la poudre de Cohoba, une plante psychédélique, à travers une pratique rituelle s'inscrivant dans leur culte aux esprits (67). Puis, lorsque Cortès et ses équipages débarquent sur les terres de l'Empire aztèque, ils y découvrent une religion polythéiste complexe. Parmi les rites, les champignons et cactus psychotropes jouent un rôle central, principalement dans un but divinatoire (68). Ainsi, les écrits anthropologiques de l'époque révèlent que toute la Més-Amérique foisonnait de cultures humaines où des substances psychédéliques étaient consommées dans un contexte religieux. Il s'agissait par exemple de champignons de type psilocybes ou encore de tabac à priser contenant de la DMT (35,63). Toutefois, la dissémination massive de ces peuples provoquée par les invasions coloniales limite fortement l'appréhension de leurs coutumes. De plus, la consommation de plantes psychotropes fut condamnée par les instances européennes et interdite par un édit colonial en 1620.



Figure 6. Préparation traditionnelle d'une décoction d'ayahuasca près d'Iquitos au Pérou, 2023 (photographie personnelle).

Cependant, malgré les tentatives de prohibition, l'usage religieux et rituel des substances persiste clandestinement, comme le révéleront les observations d'ethnologues occidentaux au XX^{ème} siècle (69). A l'heure actuelle, la coutume de consommation d'ayahuasca est largement répandue parmi de nombreux groupes autochtones d'Amazonie (Jivaros, Guahibos, Inganos) au Pérou, en Colombie et en Équateur (17). La Figure 6 montre une préparation d'ayahuasca réalisée de nos jours par un chaman péruvien en région amazonienne. Ayahuasca qui signifie en Quechua la « liane de l'esprit » ou « liane des morts » est souvent surnommé « *la medicina* ». Ainsi, cette décoction est perçue comme un moyen d'entrer dans le monde des esprits dans un but de guérison. Traditionnellement, les chamans consomment la boisson comme outil diagnostic et de divination, et l'administrent à leurs patients pour purifier à la fois leur corps (la purge) et leur esprit. C'est dans cet état de conscience modifié que le chaman reçoit ses « *icaros* », des chants magiques utilisés pour soigner, et qu'il établit des alliances avec les esprits pour agir sur la réalité (63,70). De même, au Mexique, neuf groupes indigènes consomment toujours aujourd'hui des champignons contenant de la psilocybine dans un contexte cérémoniel (71).

D'autre part, en Amérique du nord, certaines communautés autochtones utilisent le peyote comme sacrement religieux. Cette population est particulièrement touchée par les problématiques d'alcool, notamment par une vulnérabilité génétique et une précarité sociale due à une discrimination étatique historique. Avant toute recherche scientifique sur le sujet, c'est de manière empirique que les chamans autochtones constatent et tirent parti de l'effet « antialcoolique » du peyote. Pour protéger leur pratique au sein des États-Unis, ils créent l'Église chrétienne autochtone, qui bénéficiera d'une reconnaissance juridique et ainsi d'une autorisation à consommer le cactus psychédélique dans ce cadre (72–74).

En Sibérie, l'amanite tue-mouche, un champignon hallucinogène, est consommée par les populations autochtones depuis des siècles. La synthèse de sources archéologiques, d'écrits historiques et d'observations ethnographiques actuelles donne une vision de son usage sacré depuis le XVII^{ème} siècle au moins, à travers les régions de Taïmyr, Kamtchatka et Tchoukotka (75). Ces traditions de religion chamanique et animiste, perçoivent la réalité comme divisée en plusieurs mondes, dont certains sont habités par des esprits qui peuvent interférer avec le nôtre. L'amanite y est souvent considérée comme un être surnaturel dont la consommation permet des activités sacrées et magiques telles que communiquer avec les esprits ou les morts, visiter les autres mondes ou se déplacer mentalement à la surface de la terre, faire des prédictions sur l'avenir ou obtenir des visions du passé, comprendre les raisons d'un événement malheureux et trouver son issue.

Ainsi, de part et d'autres du monde, des traditions anciennes perpétuent un usage sacré de substances psychédéliques. Toutes prêtent à ces plantes une origine divine (17). De cette conception sacrée découle un usage cérémoniel encadré par des codes rituels. Les cérémonies peuvent consister en des rites de passage, des séances de divination (prédire l'avenir, retrouver une personne perdue dans la forêt) ou des guérisons spirituelles et physiques. Tout comme cela est préconisé dans la recherche clinique sur cette classe pharmacologique, l'emphasis est faite sur la préparation, l'intention, les éléments matériels de l'environnement (sons, lumières). De même, la guidance par un usager aguerri est un invariant de ces pratiques.

2. La place des psychédéliques dans une spiritualité mondialisée

Dans les années 1930, des églises synchrétiques ayant recours à l'ayahuasca comme sacrement, se sont développées dans les centres urbains brésiliens. Les trois principales d'entre elles sont le Santo Daime (qui signifie le « saint don »), l'Uniao do Vegetal ou UDV (qui signifie l'« union végétale ») et Barquinha (qui signifie le « petit bateau »). Elles impliquent des rituels où les participants consomment de l'ayahuasca, au cours d'une cérémonie proche d'une communion chrétienne. Les éléments théologiques viennent de plusieurs courants : l'animisme amazonien, le christianisme, le spiritisme de Kardec et l'Umbanda (religion afro-brésilienne) (76). Au cours des deux dernières décennies, ces cultes sont passés de quelques centaines à des milliers de membres et prennent également de l'ampleur aux Etats-Unis et en Europe (77). Depuis 1992, le gouvernement brésilien a autorisé l'utilisation sacramentelle d'ayahuasca dans un contexte religieux, ne relevant pas de préjudice physique ou moral lié à cet usage (78). Pareillement, en 2006, la Cour suprême de l'état américain d'Oregon a pris la décision d'autoriser l'utilisation religieuse de l'ayahuasca pour les membres pratiquants des églises UDV et Santo Daime (79).

Parmi les nouvelles spiritualités occidentales, regroupées sous l'appellation *New Age*, certains courants prônent un usage mystique des psychédéliques. Ces mouvements, apparus dans les années 1960, trouvent leur fondement dans l'ésotérisme occidental et combinent diverses coutumes spirituelles issues du monde entier (80). Dans ces systèmes de croyance presque aussi nombreux qu'il existe d'adeptes, le dénominateur commun est l'accent mis sur un processus d'évolution spirituelle personnelle, d'où leur qualification de « spiritualité du Soi » (81). Parmi ces adeptes, les « psychonautes » (navigateurs de l'âme) basent leur spiritualité sur l'exploration de l'esprit, de la réalité et de questions religieuses ou philosophiques par le biais de substances psychotropes (82). L'un des principaux et premiers penseurs de ce courant religieux moderne est Terence McKenna, philosophe et écrivain américain. Dans le contexte d'émergence de la contre-culture des années 1960 et avec l'essor du LSD, les psychologues Richard Alpert et

Timothy Leary revendiquent l'expérimentation des psychédéliques à visée d' « expansion de la conscience » (83). L'interdiction du LSD, puis de tous les psychédéliques classiques, initiée par les Etats-Unis en 1967 et appliquée dans la plupart des pays du monde, pour des raisons à la fois religieuses, idéologiques et politiques, n'empêchera pas ces substances de se répandre clandestinement (84–86). Ainsi, en 2010, on estimait à 32 millions le nombre d'Américains ayant déjà consommé un psychédélique classique (87).

Pour conclure, on voit ici que les substances psychédéliques, qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique, ont de tous temps tenu une place privilégiée au sein de courants religieux multiples. Leurs effets particuliers sur la conscience et les perceptions leur confèrent un respect sacré dans de nombreuses traditions. Que ce soit pour communiquer avec l'indicible ou pour explorer la nature de la réalité en dépassant les limites habituelles de la compréhension, les psychédéliques accompagnent, de manière plus ou moins clandestine, la quête spirituelle de l'Homme.

C. Exploration scientifique du phénomène mystique induit par les psychédéliques

Dès les prémices de l'exploration scientifique occidentale des psychédéliques, la dimension spirituelle témoignée par les usagers a interpellé certains chercheurs. Rappelons que c'est suite à leur observation d'une cérémonie religieuse de peyote auprès d'Amérindiens que les psychiatres Hoffer et Osmond ont abandonné le paradigme de psychotomimétique en faveur de celui psychédélique, centré sur l'âme et la chose spirituelle. Ainsi, la recherche sur les psychédéliques devient un des rares terrains où les sciences se voient mêlées aux questions abstraites et opaques de la spiritualité. Cette partie présente la façon dont cette association antinomique est abordée dans le monde de la recherche.

1. Le phénomène mystique : une expérience à la lisière du dicible

« Les expériences mystiques sont ces états de conscience particuliers dans lesquels l'individu se découvre être un processus continu avec Dieu, avec l'Univers, avec le Fondement de l'Être, ou quel que soit le nom qu'il puisse utiliser par conditionnement culturel ou préférence personnelle pour la réalité ultime et éternelle » écrit en 1970 le philosophe Alan Watts, spécialiste des religions (88). Et selon le dictionnaire Larousse, une expérience mystique est caractérisée par « une communication directe et personnelle avec le divin » (89).

Le phénomène mystique, en ce qu'il fait référence à un domaine au-delà de la compréhension logique, par définition non-observable, se heurte à l'esprit scientifique rigoureux. Les définitions du mystique proposées par le philosophe spécialiste du sujet, Alan Watts, ou même par le dictionnaire Larousse, en supposant un lien avec des forces transcendantes ou entités créatrices, nous éloignent un peu plus du scientifiquement admis. Pourtant, ce genre de phénomène est amplement décrit à travers l'histoire de l'humanité et semble faire partie intégrante de la réalité psychique. L'approche phénoménologique permet de résoudre le conflit entre mystique et scientifique, en se focalisant sur l'analyse directe des expériences vécues par les sujets. De cette façon, on étudie le vécu subjectif de l'individu sans conjecturer sur l'origine de ce ressenti. Ainsi, en utilisant le terme « expérience mystique », nous nous référons à l'impression subjective du sujet qui perçoit dans son expérience une qualité particulière, qu'il associe au domaine divin ou du transcendantal. Autrement dit, il s'agit d'explorer le sentiment du divin plutôt que l'existence du divin.

L'étude scientifique du phénomène mystique n'est pas du domaine exclusif des sciences psychédéliques. Elle débute à l'orée du XXème siècle avec les travaux du psychologue et philosophe William James. Dans son ouvrage *The Variety of Religious Experience* (90),

il décrit les caractéristiques de ce qu'il nomme « l'expérience religieuse ». Mais ce sont les travaux de son successeur, Walter Stace, qui font aujourd'hui référence dans le domaine. Dans les années 1960, ce professeur de philosophie et épistémologue, étudie en profondeur le phénomène mystique à travers les différentes cultures du monde (91). Il identifie un « noyau commun » des expériences mystiques, toutes origines confondues. Selon lui, la caractéristique centrale d'une expérience mystique est le sentiment d'unité ou l'impression de ne faire qu'un avec tout ce qui existe. Ou dans ses termes « l'appréhension d'une unité ultime non sensuelle (comprendre : au-delà des sens) en toute chose ». Ce sentiment d'unité peut aller d'un sentiment d'interconnexion universelle jusqu'à une disparition complète du « sens de soi », aussi appelée « dissolution de l'égo ». De plus, Stace identifie six composants universels de l'expérience mystique : 1) Sacralité : impression de sacré, 2) Qualité noétique : intuition profonde d'avoir accès à la réalité la plus juste, 3) État d'esprit positif : félicité, extase, 4) Ineffabilité : difficulté à décrire l'expérience avec des mots, 5) Qualité paradoxale : description de l'expérience mystique avec des concepts en opposition logique, 6) Transcendance du temps et de l'espace : en dehors de la perception habituelle de l'espace et du temps (92).

Il est important de noter que ces descriptions de l'expérience mystique n'impliquent pas d'étiologie particulière et peuvent concerner des expériences avec usage de substances psychoactives ou non. Des pratiques telles que la méditation et la prière, la privation sensorielle, l'écoute de musique ou encore certaines techniques de respiration peuvent favoriser l'émergence d'une expérience mystique. Plus rarement, ce genre de phénomène peut se produire spontanément (ou sans qu'aucun déclencheur connu ne soit identifié) (93).

2. Échelles d'évaluation appliquées aux substances

Afin d'étudier le phénomène mystique de façon reproductible et fiable, plusieurs échelles d'évaluation sont utilisées. La plus courante dans le domaine des psychédéliques est le questionnaire d'expérience mystique (MEQ pour Mystical Experiment Questionnaire), développée par Richard et Pahnke en 1966 et basée sur les travaux de Stace (94,95). Sa version initiale, le MEQ43, comporte 43 items répartis en six catégories et sera simplifiée pour la version actuelle, le MEQ30. Cette version révisée est issue d'une analyse factorielle exploratoire portant sur les réponses en ligne d'utilisateurs de psilocybine (92). En 2015, l'analyse de données issues de plusieurs études prospectives expérimentales sur la psilocybine confirme la fiabilité et la validité du MEQ30 comme mesure efficace des expériences mystiques (96). Les trente items y sont répartis en quatre dimensions : 1) le facteur mystique qui regroupe le sentiment d'unité, la qualité noétique et l'impression de sacré ; 2) l'humeur positive ; 3) la transcendance du temps et de l'espace ; 4)

l'ineffabilité. Cette échelle inclut un stade nommé « expérience mystique complète » qui correspond à un score supérieur ou égal à 60% du score maximal possible.

Parmi les échelles qui font référence au phénomène mystique, nous pouvons citer l'échelle du mysticisme de Hood (HMS pour Hood's Mysticism Scale) qui se base également sur les travaux de Stace. Ce score porte sur toutes les expériences vécues au cours de la vie (97). Il reprend les critères décrits par Stace classés en trois dimensions : l'interprétation, le mysticisme introverti et le mysticisme extraverti. Cette échelle, reconnue dans le domaine de la psychologie de la religion, a démontré sa capacité à s'adapter à une diversité de cultures différentes (98,99).

Vient également le Questionnaire sur l'état de conscience modifié (ASC pour Altered States of Consciousness en anglais) qui mesure les états de conscience altérée plus largement (100). Issue d'un questionnaire conçu pour évaluer les « état mentaux anormaux » (l'APZ pour Abnormer psychischer Zustand en allemand), c'est elle qui fait référence et qui est le plus fréquemment utilisée pour l'évaluation des états de conscience altérée. Dans sa version initiale, la 5D-ASC, les 94 items sont répartis en cinq dimensions : le sentiment d'immensité océanique, la peur de la dissolution de l'égo, la restructuration visuelle, l'altération auditive et la réduction de la vigilance (101). Le sentiment d'immensité océanique (*oceanic boundlessness* dans la version originale) est la catégorie qui se réfère à l'expérience mystique. Elle mesure la déréalisation et la dépersonnalisation associée à un état émotionnel positif. Les items qui la constituent interrogent les expériences spirituelles, ainsi que l'impression d'unité, de félicité et de perspicacité. La dimension OBN du Questionnaire sur l'état de conscience modifié a montré une bonne corrélation avec le MEQ (102). En 2010, suite à une évaluation psychométrique de cet outil, l'équipe suisse du Dr Studerus en propose une version révisée (103). Celle-ci distingue désormais onze dimensions, plus fiables et homogènes : expérience d'unité, expérience spirituelle, état de béatitude, perspicacité, dissociation, altération du contrôle et de la cognition, anxiété, imagerie complexe, imagerie élémentaire, synesthésie audiovisuelle, changement du sens des perceptions. Une analyse de corrélation multiple révèle une forte association entre les trois facteurs expérience d'unité/expérience spirituelle/état de béatitude. Ceux-ci correspondent aux caractéristiques de l'expérience mystique définie dans le MEQ et peuvent être analysés comme un seul facteur sous l'acronyme USB (pour experience of unity, spiritual experience et blissful state), comme le propose le Dr Carhart-Harris (104).

Par ailleurs, certains outils portent sur des phénomènes psychiques pouvant être reliés à l'expérience mystique induite par psychédéliques. C'est le cas de l'inventaire de la dissolution de l'égo (EDI pour Ego dissolution inventory), développé à partir d'une enquête anonyme et publié en 2016 (105). Cet auto-questionnaire a pour but d'affiner les connaissances autour de la dissolution de l'égo, un phénomène décrit au cours des

expériences mystiques avec ou sans substance. Cet effacement des barrières du moi est conceptuellement très proche de l'expérience d'unité et d'interconnexion. C'est d'ailleurs ce que souligne la forte corrélation entre l'échelle EDI et la mesure de l'expérience d'unité, sous-catégorie du MEQ (105).

3. Exploration du potentiel enthéogène des psychédéliques

A l'aide de ces outils, il devient possible d'explorer plus précisément l'expérience mystique, et notamment la propension des psychédéliques à induire ce type de vécu subjectif. La première étude investiguant la faculté enthéogène de la psilocybine, connue sous le nom d' « expérience du Vendredi Saint », est menée en 1962 par le Dr Walter N. Pahnke (106). Au cours d'une cérémonie religieuse du Vendredi Saint, vingt étudiants séminaristes volontaires sains reçoivent de la psilocybine ou un placebo actif, la niacine, dont les effets physiologiques peuvent induire une confusion avec la psilocybine (bouffée de chaleur et relaxation générale). L'objet de l'étude consistait à évaluer la dimension mystique de l'expérience vécue au cours de la cérémonie, à l'aide d'une échelle qui sera le prototype du MEQ. Les résultats sont probants : les séminaristes ayant reçu de la psilocybine rapportent un taux d'expérience mystique significativement plus élevé, avec 40% d'entre eux qui cotent pour une « expérience mystique complète », contre aucun dans le groupe placebo. Un suivi sur vingt-cinq ans permet de constater que la perception de la valence mystique de l'expérience se maintient (107). De plus, des changements positifs dans le comportement et l'attitude sont rapportés chez la moitié du groupe psilocybine, pour 15% dans le groupe placebo. Ces résultats sont à nuancer à la lumière de la rupture d'aveugle très probable, dans un contexte où tous les participants se trouvaient dans le même lieu avec une substance placebo modérément comparable à la substance active.

Par la suite, des protocoles plus rigoureux réalisés en population générale produisent des informations analogues. Au cours d'essais randomisés et contrôlés, des individus naïfs de psychédéliques reçoivent différentes doses de psilocybine ou un placebo. Les conditions d'administration encadrées (milieu clinique, patient seul avec un soignant) et l'utilisation d'un placebo plus adapté (le méthylphénidate, dont la nature et la durée des effets se rapprochent plus de la psilocybine que la niacine) diminuent les potentiels biais. Ainsi, il est constaté que les scores à l'échelle du mysticisme de Hood (HMS) et au questionnaire d'expériences mystiques (MEQ) sont significativement plus hauts avec la psilocybine, avec 61% d' « expérience mystique complète » contre 11% avec le placebo (11). Ici encore, ces impressions persistent à plus d'un an (108). De plus, ces données révèlent un effet dose-dépendant de la psilocybine sur l'intensité de l'expérience mystique vécue (109).

Par ailleurs, les données sur le LSD indiquent des facultés similaires dans un essai randomisé contrôlé réalisé chez des volontaires sains. Le questionnaire d'expérience mystique montre des scores significativement plus élevés après la prise de LSD (score moyen de 61%) qu'avec un placebo inactif (1%) (102). L'occurrence d'une « expérience mystique complète » a été observée dans 10% des sessions de LSD et dans aucun cas pour le placebo. Encore plus que dans les études citées précédemment, l'utilisation d'un placebo inactif peut être source d'une surévaluation de la dimension mystique.

Ainsi, on constate une grande hétérogénéité des résultats aux échelles d'expérience mystique. Celle-ci peut s'expliquer par la variabilité des protocoles, notamment en terme de *set and setting* pouvant impacter l'expérience subjective. Toutefois, malgré des lacunes méthodologiques, ces données suggèrent une nette propension des psychédéliques classiques à produire une expérience spirituelle forte. Elles coïncident avec les observations ethnographiques de terrain révélant la place sacrée que de multiples cultures réservent à ces substances. Mises ensemble, les connaissances scientifiques et empiriques concourent à souligner le potentiel d'inducteur d'expérience spirituelle forte des psychédéliques.

II. Le trouble de l'usage de l'alcool, un trouble complexe lié à la spiritualité

A. Le trouble de l'usage de l'alcool, un enjeu de santé publique

Le trouble de l'usage de l'alcool est une pathologie complexe, pourvoyeuse de lourds dommages pour l'individu et la société, dont la prise en charge reste à ce jour insuffisante.

1. Épidémiologie

L'alcool, ou boisson alcoolisée, correspond aux boissons contenant de l'éthanol. Dans les pays occidentaux de culture judéo-chrétienne, la consommation d'alcool fait partie intégrante des traditions alimentaires et festives. Jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle, en France, il était recommandé de boire du vin de façon quotidienne. Aujourd'hui, on sait que cette substance est néfaste pour la santé dès le premier verre, exposant à un surrisque de mortalité et à de multiples risques médicaux. La dangerosité de l'alcool étant mieux connue et reconnue, on observe depuis les années 1960, une diminution de la consommation d'alcool. Ce changement de paradigme a fait diminuer de 20% le nombre de décès attribuables à l'alcool entre 2010 et 2019 à l'échelle mondiale (8).

Cependant, cette substance reste très largement consommée. En France, près d'un quart de la population adulte reconnaît dépasser les recommandations de santé (Santé publique France, 2020) (110). Au niveau mondial, on estime à 2,3 milliards le nombre de personnes buvant de l'alcool en 2016, soit 33% de la population mondiale (111). Selon l'OMS, en 2024, 400 millions de personnes, soit 7% de la population mondiale âgée de 15 ans et plus présentait un trouble lié à l'usage de l'alcool. La dépendance à l'alcool touche 209 millions d'individus, soit 3,7% de la population mondiale adulte (8).

2. Critères diagnostics

a. Les usages de l'alcool

Les différents modes de consommation d'alcool s'accompagnent de répercussions médicales et sociales variables, donnant lieu à des nomenclatures spécifiques. Sur un gradient de risque croissant, on trouve le non-usage, l'usage asymptomatique et les troubles liés à l'usage de l'alcool (112).

Tout d'abord, le non-usage, ou abstinence, correspond à l'absence de consommation d'alcool. Il peut être primaire, pour un individu n'ayant jamais consommé la substance, ou secondaire, chez un ancien usager.

Ensuite, l'usage asymptotique consiste en une consommation n'entraînant pas encore de dommage manifeste. La quantité d'alcool consommé permet de distinguer l'usage à faible risque de l'usage à risque, en fonction que l'on respecte ou non les seuils recommandés. Santé Publique France propose les repères suivants : maximum 10 verres par semaine, maximum 2 verres par jour et des jours de la semaine sans consommation. Ils s'appuient sur le concept de verre-standard qui équivaut à 10 grammes d'alcool pur.

Enfin, les troubles liés à l'usage de l'alcool sont définis par une consommation entraînant des conséquences négatives sur les plans sociaux, médicaux ou psychologiques. Ce sont donc les symptômes, et non le mode de consommation, qui les caractérisent. L'expression « trouble liés à l'usage de l'alcool » est issue de la onzième version de la Classification internationale des maladies (CIM-11) (113) et correspond assez sensiblement à celle de « trouble de l'usage de l'alcool » utilisée dans la cinquième version du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (114). C'est à cette entité diagnostique que nous nous intéresserons dans ce travail, en nous référant à la définition du DSM-5 qui est le plus utilisé dans la littérature scientifique.

b. Le trouble de l'usage de l'alcool

Le trouble de l'usage de l'alcool correspond aux situations où l'on retrouve des complications physiques, psychiques ou sociales de la consommation, un désir puissant et compulsif de consommer (craving), une perte de contrôle de la consommation, ou la poursuite de la consommation dans des situations dangereuses. C'est une pathologie complexe avec laquelle se développent une tolérance physique, c'est-à-dire la nécessité d'ingérer des doses plus grandes pour obtenir des effets semblables, et l'occurrence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt des consommations ou lorsqu'elles sont considérablement réduites (115). Le DSM-5 propose onze critères symptomatiques qui doivent être observés pendant au moins douze mois pour poser le diagnostic de trouble de l'usage de l'alcool. Le nombre de symptômes relevés définit le stade de gravité : trouble de l'usage de l'alcool léger pour 2 à 3 symptômes, modéré pour 4 à 5 symptômes, sévère à partir de 6 symptômes. De plus, on considère qu'il existe une dépendance à partir de 4 symptômes (38).

Les critères sont les suivants :

1. La substance est prise en quantité plus importante ou durant une période plus prolongée que prévu ;

2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance ;
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets ;
4. Il existe une envie intense, un besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance (craving) ;
5. L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;
6. Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance ;
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;
8. Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;
9. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance ;
10. Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
 - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance ;
11. Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - syndrome de sevrage caractérisé à la substance,
 - la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Les propriétés pharmacologiques de l'alcool au niveau cérébral sont multiples et participent à entretenir les mécanismes addictifs. Ses propriétés sédatives et anxiolytiques s'associent à son action sur les systèmes de renforcement et récompense pour favoriser le retour à la boisson. Sa neurotoxicité entraîne des altérations du contrôle cognitif, altérant l'inhibition volontaire des réponses automatiques et diminuant les capacités d'adaptation flexible. De plus, l'alcool, perturbe l'équilibre entre les systèmes gabaergiques (principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central) et glutamatergique (principal neurotransmetteur excitateur), ce qui conduit, à long terme, à des remaniements intracérébraux à visée compensatoire. La rechute peut être spontanée ou expliquée par des stimuli internes (variation émotionnelle, anxiété, syndrome de sevrage) ou externe (exposition à des rappels sensoriels, visuels, sonores ou olfactifs, en lien avec l'alcool) (116).

3. Les dégâts de l'alcool

a. Conséquences médicales

On sait aujourd'hui que la consommation d'alcool expose à un surrisque de morbi-mortalité dès le premier verre. Elle expose à plus de soixante problèmes de santé différents et représente une des premières causes mondiales de morbidité (7). Ainsi, on retrouve un risque majoré de cancers, de maladies hépatiques, de dépressions, de maladies cardiovasculaires, telles que les infarctus, les maladies coronariennes, les insuffisances cardiaques, les anévrismes aortiques ou encore l'hypertension, dont 10% seraient dues à l'alcool(117–120).

On estime en 2019 que l'alcool a entraîné 474 000 décès par maladie cardiovasculaire. En oncologie, 4,4 % des cancers diagnostiqués dans le monde et 401 000 décès par cancer étaient imputables à la consommation d'alcool (8). En France, on estime à 41 000 le nombre de décès attribuables à l'alcool chaque année, par cancer et maladies cardiovasculaires principalement (Santé publique France, 2020) (110). Dans le monde, les consommations d'alcool entraînent 2,6 millions de décès (5,3% des décès), dont 2 millions d'hommes et 600 000 femmes, et 132,6 millions d'années de vie corrigées de l'incapacité (112).

De plus, chez les personnes présentant une dépendance à l'alcool, on retrouve 50 à 70% de comorbidité avec une affection psychiatrique majeure (Kessler, 1997) (121). Facteur causal reconnu dans certains troubles tels que la dépression, le sens de l'association entre l'alcool et les perturbations psychiques n'est pas encore clairement défini et semble reposer sur une interaction complexe (122).

b. Préjudices sociaux

Une consommation d'alcool prolongée et non contrôlée peut rapidement entraîner de lourdes conséquences au niveau social pour un individu. En détériorant ses liens familiaux et amicaux, ou en interférant avec son activité professionnelle, un trouble de l'usage de l'alcool peut mener à un isolement voire une marginalisation.

De plus, les dommages de l'alcool ne se limitent pas à la santé individuelle et les préjudices sociaux sont nombreux. En 2007, les Etats-Unis estimaient à 185 milliards de dollars les coûts liés à la consommation excessive d'alcool (116). L'état d'ébriété consécutif à l'alcoolisation entraîne de nombreux accidents et peut majorer la violence. Ainsi, 298 000 décès dus aux accidents de la route étaient lié à l'alcool en 2019 et 156 000 décès étaient causés par la consommation d'alcool d'un tiers. Les agressions

sexuelles et la violence au sein du couple sont multipliées sous l'influence de l'alcool (8).

Citons également les préjudices potentiels sur les enfants à naître en cas de consommation d'alcool au cours d'une grossesse : risque de complication de la prématurité (fausse couche, mortinaissance et accouchement prématuré), risque pour l'enfant de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale avec troubles du développement et malformations congénitales (8).

4. Prise en charge

La prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool relève d'une démarche de santé publique globale qui doit intégrer prévention, traitement du trouble addictif, gestion du sevrage, traitement des conséquences physiques de l'alcool, etc. Ici, nous nous focaliserons sur le traitement du trouble de l'usage de l'alcool sur le plan addictologique. Son objectif est la réduction ou l'arrêt des consommations à long terme. Pour présenter les grandes lignes de prise en charge recommandées et appliquées à ce jour, nous nous appuyons sur une revue publiée en 2019 dans le *Lancet Psychiatry* par l'équipe du Dr Knox (123).

Ce trouble résultant d'une interaction complexe entre des facteurs neurobiologiques, génétiques, psychologiques et environnementaux, il n'existe pas de traitement unique efficace pour tous les patients. Les démarches de soins existantes sont d'une grande hétérogénéité, allant de simples interventions de conseil et d'orientation jusqu'à l'hospitalisation, et intégrant des outils aussi bien psychothérapeutiques ou psychosociaux que médicamenteux. Ces différents moyens sont à moduler selon la sévérité du trouble, le tableau particulier de chaque situation et les ressources à disposition.

a. Psychothérapie et interventions psychosociales

Les interventions psychosociales se basent sur plusieurs approches dont l'efficacité est prouvée et reconnue. Tout d'abord l'approche motivationnelle est une méthode de communication directive et centrée sur la personne. Son principe est d'aider l'individu à explorer et résoudre l'ambivalence pour susciter et soutenir un changement de comportement. Les mécanismes psychologiques engagés incluent le sentiment d'auto-efficacité et l'engagement au changement. Cette technique nécessite une formation et un certain niveau de compétence, mais son efficacité dans la réduction de la consommation d'alcool est largement démontrée dans les pays occidentaux (124). Ensuite, l'approche

cognitivo-comportementale est un des courants psychothérapeutiques privilégiés dans le domaine psychiatrique. Ciblant un problème concret et actuel chez le patient, cette méthode utilise les outils suivants : mise en lumière et travail à la modification des distorsions cognitives et des comportements délétères, amélioration de la régulation émotionnelle et développement de stratégies d'adaptations personnelle. Son efficacité s'étend également au trouble de l'usage de l'alcool (125).

D'autres techniques bénéficiant de preuves moins avérées suscitent l'intérêt. C'est le cas des interventions basées sur la pleine conscience, troisième vague des thérapies cognitivo-comportementales. Elles reposent sur le développement de deux compétences : l'attention portée au moment présent et l'acceptation, l'équanimité et la curiosité envers l'expérience. Elles suggèrent une performance comparable aux interventions efficaces (126). De plus, les programmes en douze étapes, sur le modèle des Alcooliques anonymes, ont montré une efficacité similaire à la TCC et légèrement supérieure à l'entretien motivationnel, en termes d'abstinence et de réduction des consommations (127). Enfin, les thérapies de couple et les thérapies familiales ont révélés un intérêt dans certaines situations relationnelles (128,129).

b. Traitements médicamenteux

Au niveau médicamenteux, l'éventail de choix est assez restreint puisqu'il n'existe que cinq traitements pharmacologiques approuvés en Europe pour le trouble de l'usage de l'alcool : le disulfiram, l'acamprosate, la naltrexone, le nalméfène et le baclofène. En agissant de différentes manières sur les systèmes de plaisir et récompense, ils diminuent la consommation d'alcool avec une efficacité modérée (116).

Le disulfiram est un inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase qui empêche la dégradation de l'alcool. Il provoque un effet antabuse à la prise d'alcool avec sensation de malaise très désagréable, flush, nausées, palpitations. Son principe repose sur la dissuasion à consommer par anticipation des effets désagréables. Longtemps, seule option thérapeutique dans son indication, les données récentes révèlent des résultats contradictoires (130). Son efficacité est surtout établie lorsque sa prise est supervisée (131). Des effets indésirables invalidants, un taux d'observance médiocre et des objections éthiques chez certains soignants limitent son usage. Administré à long terme, il peut entraîner une neuropathie périphérique. L'acamprosate est un agoniste gabaergique et un antagoniste glutamatergique, son mécanisme d'action n'est pas totalement compris. Son efficacité est controversée, avec des résultats contradictoires. Il permettrait une réduction de 9% du risque de rechute de toute consommation d'alcool mais n'aurait pas d'efficacité sur la rechute d'une consommation excessive (132). Les effets indésirables possibles sont des maux de tête, des troubles digestifs et de la nausée.

Il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La naltrexone est un antagoniste opioïde diminuant la sensation agréable associée à la prise d'alcool. Elle permet une réduction du risque de rechute de toute consommation d'alcool de 5% et une réduction du risque de rechute de consommation excessive de 9% (132). Sa forme injectable retard a également montré des résultats significatifs sur le maintien de l'abstinence (133). Ses effets secondaires sont fréquents et incluent de la nausée, une dysphorie, de la fatigue ou encore de l'anxiété. Elle est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et en association aux opioïdes. Avec l'acamprosate, il s'agit des deux molécules qui bénéficient des preuves les plus solides et celles-ci restent modérées. Leur comparaison n'a pas permis d'établir de supériorité (134). Le nalméfène est un autre antagoniste opioïde. Efficace pour diminuer la quantité d'alcool ingérée et le pourcentage de jours à forte consommation, il pâtit d'un fort taux d'abandon en raison de ses effets indésirables pénibles (135). Le baclofène est un agoniste gabaergique qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis seulement quatre ans. Ce myorelaxant agirait sur les mécanismes de récompense et la régulation émotionnelle. Les preuves sont limitées et suggèrent une réduction du risque de rechute de 17% (134). Les effets indésirables sont nombreux, notamment au niveau du système nerveux et peuvent être sérieux pour des posologies élevées. D'autres traitements sont parfois utilisés hors AMM, dont la varénicline, la gabapentine, le topiramate, le zonisamide, l'ondansétron, le lévétiracétam, la quétiapine, l'aripiprazole et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Ils ne bénéficient que de preuves mitigées (136), le baclofène (137) et le topiramate (138) montrant le plus d'efficacité.

Notons que ces traitements sont largement sous-utilisés puisque moins de 9% des individus qui pourraient en bénéficier se les voient prescrits (139). Les réticences des soignants rejoignent celles des patients. Des nombreux effets indésirables, de la faible efficacité perçue et des mécanismes psychologiques propres à l'addiction, il résulte une observance globale de ces traitements très médiocre (140).

Ainsi, la prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool repose sur des interventions psychosociales, des psychothérapies et des traitements médicamenteux. Cependant, les moyens existants aujourd'hui semblent insuffisants pour prendre en charge correctement le trouble de l'usage de l'alcool, puisque qu'on observe des taux de rechute de plus de 50% dans le mois suivant l'abstinence (141) et de 70% dans l'année (9).

B. Alcool et spiritualité

La question religieuse ou spirituelle est un des facteurs influençant les rapports que les individus et les sociétés entretiennent avec l'alcool. Pour aborder les intrications existant entre alcool et spiritualité, nous nous appuyons principalement sur la revue du Dr Witkiewitz « Religious Affiliation and Spiritual Practices: An Examination of the Role of Spirituality in Alcohol Use and Alcohol Use Disorder » publiée en 2016 dans la revue *Alcohol Research*, et choisie pour la vision globale qu'elle propose (142).

1. La religiosité comme facteur protecteur partiel

En premier lieu, il semblerait que la religiosité joue un rôle de facteur préventif dans le développement d'un trouble de l'usage de l'alcool. En effet, c'est le constat porté par une méta-analyse menée de 2008 à 2018 chez les jeunes américains (143). Parmi les dimensions de la spiritualité qui génèrent cette action protectrice, on retrouve l'aspect social de la religion, le sentiment de gratitude, le niveau de bien-être spirituel ou encore la croyance en un Dieu qui juge et qui agit sur la vie (144). Les représentations en matière d'alcool semblent être influencées par le degré de religiosité. De fait, en modifiant les croyances relatives à l'alcool (bénéfice attendu, motivation à boire) et en modérant l'impact des normes de consommation d'une société donnée sur le sujet, l'implication religieuse limiterait l'influence du groupe pour réduire la tendance à boire. Ceci s'observe aussi bien chez des étudiants universitaires américains que chez des adultes en population générale (145–147). Ainsi, la vie religieuse semble atténuer l'influence des pressions sociales sur l'usage d'alcool. Toutefois, les nombreuses situations où religion et trouble de l'usage de l'alcool se côtoient montrent qu'il ne s'agit pas d'un facteur systématiquement protecteur (148).

2. L'expérience religieuse au service de la rémission

Dans le discours des patients ayant dépassé un ancien trouble de l'usage de l'alcool, la dimension spirituelle est un thème récurrent. « L'expérience religieuse » est un concept couramment associé par les patients à la réussite de leur rémission ou à leur motivation à s'engager dans des soins. Bien qu'il ne s'agisse pas du thème le plus fréquent, lorsqu'il est mentionné, il se place parmi les principaux moteurs de changement (149–151). Ce phénomène est également observé dans le domaine plus vaste des troubles de l'usage de substances par une récente méta-analyse (152). La catégorie particulière des anciens patients s'étant rétablis sans aucune intervention thérapeutique n'échappe pas à ce constat. Chez eux-aussi, on retrouve une association significative entre la résolution du trouble et l'occurrence d'une expérience religieuse ou spirituelle (153,154). Les données

issues de plus de six cent adultes en population générale et en milieux de soins renforcent ces observations en identifiant le phénomène d'éveil spirituel comme l'un des facteurs prédictifs d'une rémission durable d'un trouble de l'usage de l'alcool (151). C'est en s'inscrivant dans une dynamique de « reconnexion à soi » (*reinvestment in oneself*) que la spiritualité pourrait participer au processus d'auto-guérison, comme cela a été montré dans le trouble de l'usage de substances (155).

3. Croissance spirituelle et décroissance alcoolique

Dans plusieurs contextes, le développement spirituel personnel (c'est-à-dire l'intensification de l'investissement dédié à cette pratique) semble s'accompagner d'une amélioration du trouble de l'usage de l'alcool. Pour commencer, il s'agit précisément de la philosophie sur laquelle repose l'organisme des Alcooliques anonymes (156). Dans leur programme en douze étapes, ils définissent l'« éveil spirituel » comme « un nouvel état de conscience ou d'être », induisant « une nouvelle capacité d'honnêteté, de tolérance, d'altruisme, de paix de l'esprit et d'amour » propice à la rémission (157). Notons que Bill Wilson, le fondateur des Alcooliques anonymes, a souffert d'un trouble de l'usage de l'alcool et a fait part de ses expériences psychédéliques avec la belladone ou le LSD (158). De nombreuses études menées auprès de membres des Alcooliques anonymes soutiennent le rôle bénéfique d'une pratique spirituelle. Chez de nouveaux adhérents au groupe, la progression de l'investissement spirituel est corrélée à la diminution des quantités d'alcool consommées et au maintien de l'abstinence (159). De plus, le phénomène de croissance spirituelle a été identifié comme un des facteurs médiateurs de l'impact positif de cet organisme sur le trouble de l'usage de l'alcool (160). Ce constat se vérifie sur de larges échantillons d'individus suivant le programme où l'on retrouve une correspondance entre l'occurrence d'un éveil spirituel et l'abstinence à un an (161,162).

En outre, les bénéfices d'un accroissement de pratique spirituelle ne se restreignent pas aux programmes en douze étapes. La comparaison des trajectoires de plusieurs groupes de patients a révélé que l'augmentation des pratiques spirituelles et des capacités à l'auto-pardon étaient les meilleurs prédicteurs d'amélioration du trouble de l'usage de l'alcool, indépendamment de l'adhésion aux Alcooliques anonymes (163). Par ailleurs, d'autres pratiques spirituelles montrent des résultats similaires. C'est le cas de la méditation de pleine conscience. Issue du courant religieux bouddhiste, cette pratique qui vise à développer le calme mental, la reconnaissance et l'acceptation des émotions, ou encore la compassion, a fait les preuves de son intérêt dans les domaines de la psychiatrie et de l'addictologie (126,164). Ainsi, plusieurs programmes de prévention des rechutes basés sur la pleine conscience ont révélé une bonne efficacité dans la prise en charge des

troubles de l'usage des substances et de l'alcool (165,166). En modifiant les réponses cognitives, affectives et physiologiques associées à la prise d'alcool, ces méthodes limitent le risque de rechute (167). Cela passe par le développement de l'acceptation, la conscience attentionnelle (capacité à prêter attention à ce que l'on considère comme pertinent), ainsi que par l'amélioration de la gestion du craving et des émotions pénibles (168,169).

En conclusion, le trouble de l'usage de l'alcool s'impose comme enjeu majeur de santé publique, tant par l'ampleur de sa diffusion à la surface du globe, que par la gravité de ses conséquences sur la santé individuelle et pour la société dans son ensemble. Sa prise en charge est rendue complexe par les multiples facettes d'une pathologie où s'entremêlent phénomènes sociétaux, propriétés pharmacologiques toxiques de l'éthanol et mécanismes psychiques composites. Les thérapeutiques existantes apparaissent insuffisantes et appellent à l'exploration de nouvelles approches. Parmi les dimensions de l'expérience humaine, le thème de la spiritualité tisse des liens étroits avec les comportements de consommation. En affaiblissant les incitations sociales à boire ou en soutenant une démarche personnelle de reconquête de soi, la pratique spirituelle pourrait jouer un rôle stratégique dans la lutte contre le trouble de l'usage de l'alcool.

III. La thérapie psychédélique dans le trouble de l'usage de l'alcool

Comme il a été montré jusqu'ici, les psychédéliques sont une classe de molécules capables de susciter chez l'être humain une expérience d'une intensité émotionnelle si forte qu'elle peut occasionner une expérience mystique. D'un autre côté, le trouble de l'usage de l'alcool est une pathologie grave qui pourrait bénéficier de nouvelles thérapies incluant l'aspect spirituel. Depuis le début de l'engouement scientifique autour des substances psychédéliques, le trouble de l'usage de l'alcool fait partie des indications étudiées. Nous proposons ici une revue des données récentes sur l'efficacité des psychédéliques dans ce domaine et sur leur sécurité d'emploi.

A. Un potentiel thérapeutique encourageant

1. Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés

En décembre 2023, l'équipe américaine du Dr Dakota Sicignano propose une revue systématique avec méta-analyse de l'utilisation des psychédéliques classiques dans le trouble de l'usage de l'alcool (170). Ce travail complète la méta-analyse réalisée par Krebs et Johanson en 2012 (171). Il s'agit, à notre connaissance, de la seule méta-analyse sur le sujet.

Par le biais d'un screening des essais contrôlés randomisés menés entre janvier 1960 et septembre 2023, la méta-analyse recense finalement six articles. Parmi eux, cinq études utilisent le LSD et ont été réalisées dans les années 60-70 (4,95,172–174), alors que seule celle de Bogenschutz, publiée en 2022, concerne la psilocybine (175). En effet, alors que le LSD était la substance psychédélique la plus étudiée dans le trouble de l'usage de l'alcool, depuis la reprise de la recherche dans le domaine, c'est la psilocybine qui est préférentiellement utilisée. On le constate au sein des nombreux essais en cours, non publiés à ce jour, présentés sur le site Clinicaltrials.gov : NCT04620759, NCT04410913, NCT01534494, NCT02061293, aux Etats-Unis, NCT04141501 en Suisse et NCT04718792 au Danemark. Cette préférence moderne pour la psilocybine s'explique par ses effets plus courts, dispensant d'une hospitalisation systématique, et par son image moins stigmatisée que le LSD. Parmi les six articles sélectionnés par Sicignano, quatre comportaient un groupe contrôle qui recevait une substance placebo. Il s'agissait d'une faible dose de LSD (95), d'éphédrine (173), de dextroamphétamine (3) ou de diphenhydramine (175). Les deux autres études avaient réalisé une randomisation mais n'utilisaient pas de substance placebo, le groupe contrôle suivant le traitement habituel. De fait, les patients étaient en aveugle seulement jusqu'au jour de la séance (4,174). Ces deux essais étaient par ailleurs, les seuls à inclure une évaluation à un an, quand les autres ne dépassaient 3 ou 6 mois de suivi.

La méta-analyse retrouve des résultats suggérant un effet thérapeutique intéressant du LSD et de la psilocybine dans le trouble de l'usage de l'alcool. Au moment de la première évaluation post-intervention, la prise de LSD ou psilocybine était associée à une amélioration en termes de quantité d'alcool consommé et d'abstinence. A 2-3 mois de suivi, peu de données étaient disponibles, mais celles-ci montraient également une amélioration clinique avec le LSD. A 6 mois, on retrouve une réduction significative de consommation avec la psilocybine et une tendance à la réduction avec le LSD. Enfin, à un an d'intervalle, les résultats très hétérogènes des deux seuls essais ayant conduit un tel suivi ne permettent pas de conclure sur l'effet des substances. L'inclusion ou non dans les calculs des deux essais n'utilisant pas de placebo ne modifiait pas la dynamique de ces résultats.

Notons ici la nécessité de précautions quant à la considération de ces résultats prometteurs, en raison d'un certain nombre de biais. En effet, selon Sicignano, exceptées les études de Ludwig et Bogenschutz, qui présentent un risque de biais modéré, les autres sont toutes à haut risque de biais. Malgré une méthodologie robuste, l'essai de Bogenschutz n'échappe pas à la difficulté classique de la recherche sur les psychédéliques, celle du maintien de l'aveugle. Effectivement, les substances placebo ne peuvent réellement mimer l'expérience psychédélique, ce qui entraîne une rupture de l'aveugle quasi-systématique du côté des patients comme des chercheurs. Ainsi, 80% des participants à l'étude de Bogenschutz avaient deviné avec justesse leur groupe d'assignement (175). Cette connaissance peut avoir un impact sur la perception de l'efficacité du traitement. L'inclusion de patients ayant déjà expérimenté une substance psychédélique, comme c'est le cas dans la majorité des essais décrits, accroît le risque de rupture de l'aveugle. De plus, il est important de souligner que la datation des cinq essais sur le LSD rend l'extrapolation de leurs résultats délicate.

2. Données descriptives

Pour compléter ces données, nous présenterons les résultats des études descriptives réalisées récemment et réunies dans la revue systématique de l'équipe espagnole du Dr Javier Calleja-Conde (176). Par le biais d'un screening des articles de revue menés entre janvier 2000 et décembre 2021, elle recense vingt articles ayant trait à l'impact de la prise de psychédéliques sur la consommation d'alcool. Parmi eux, dix-sept sont des études observationnelles et trois comportent une intervention.

La consommation de psychédéliques classiques dans un cadre extra-clinique semble être associée à une diminution des consommations d'alcool, comme le suggèrent les résultats de trois questionnaires en ligne (177–179). Ceux-ci ne distinguent pas l'effet des

différentes substances (LSD, psilocybine, mescaline et ayahuasca). Dans une étude observationnelle s'intéressant à l'impact des hallucinogènes sur les effets subjectifs de l'alcool, il apparaît que la prise concomitante de LSD s'accompagnerait d'un blocage des effets subjectifs de l'alcool et celle de psilocybine, d'une atténuation (180). Chez les jeunes américains, il semblerait que la consommation d'alcool ne diffère pas entre les usagers et non usagers de psilocybine (181). La revue du Dr Calleja-Conde fait également mention de l'étude « preuve de concept » qui a précédé l'essai réalisé par Bogenschutz, cité précédemment (59). Cette étude non contrôlée et ouverte évaluait l'efficacité d'un programme thérapeutique basée sur la psilocybine dans le trouble de l'usage de l'alcool chez dix patients. Les résultats encourageants qui suggéraient une diminution significative de la consommation d'alcool ont motivé la réalisation de l'essai randomisé en 2022 (175).

La DMT bénéficie de vastes données épidémiologiques en milieu écologique. Elles mettent toutes en avant un usage de l'alcool moins problématique que dans les groupes contrôle, que ce soit en usage récréatif ou rituel (182–185). Par exemple, dans un contexte religieux (União do Vegetal), l'usage régulier d'ayahuasca est associé à une consommation d'alcool significativement plus basse que dans la population générale. De plus, pour un même groupe d'individus, la participation aux cérémonies d'ayahuasca est corrélée à une diminution de la quantité d'alcool consommé, et d'autant plus dans le cas d'un trouble de l'usage (186,187). Une étude fait exception, montrant, dans un échantillon d'individus australiens ayant consommé de la DMT au moins une fois dans leur vie, une forte consommation actuelle d'alcool (188). Deux études interventionnelles impliquant l'usage cérémoniel d'ayahuasca dans le trouble de l'usage de substance suggèrent un effet bénéfique sur la consommation d'alcool (189,190).

La mescaline est utilisée depuis longtemps par les autochtones d'Amérique comme traitement de la dépendance à l'alcool, dans une approche empirique et rituelle (72,73). Un questionnaire en ligne évaluant en 2021 l'impact d'une expérience de mescaline sur plusieurs troubles psychiatriques et addictologiques, suggère une association positive entre la prise de cette substance et l'évolution favorable du trouble de l'usage de l'alcool (74). Toutefois, des études épidémiologiques révèlent chez les jeunes étudiants américains et les jeunes des populations autochtones un usage simultané de la mescaline et de l'alcool dans un but récréatif (191,192).

Par ailleurs, la revue de Calleja-Conde résume également les résultats des recherches réalisées sur des sujets animaux (176). Là encore, la psilocybine montre des résultats encourageants en termes de consommation d'alcool (193). Les données concernant le LSD sont contradictoires et nécessitent plus de recherches (194,195).

Ces informations supplémentaires sur le lien entre psychédéliques et trouble de l'usage de l'alcool, bien que non suffisantes pour établir un lien de causalité, soulignent un potentiel thérapeutique prometteur. Rappelons tout de même ici les limites de ces données non issues d'essais contrôlés randomisés. Tout d'abord, les études observationnelles disponibles ne fournissent pas d'information fiable sur la dose de psychédélique prise. De plus, les effets sont rapportés par les participants et, de fait, soumis aux biais de leur subjectivité. Notons également que les critères d'inclusion ne sont pas aussi contrôlés qu'en milieu clinique. Enfin, plusieurs études ne visaient pas à analyser les effets des psychédéliques sur la consommation d'alcool mais plutôt à récolter des données sur la consommation des différentes substances psychoactives, ce qui ne permet pas d'argumenter autour de la causalité. Ensuite, les quelques essais d'interventions assistées par les psychédéliques montrent des résultats encourageants. Cependant, étant réalisés sur de petits échantillons, sans contrôle ni mise en aveugle, ils ne fournissent pas de matériel scientifiquement robuste.

Au total, ces données suggèrent une efficacité thérapeutique prometteuse pour les psychédéliques classiques dans le trouble de l'usage de l'alcool. Leur nombre restreint ne permet pas encore de statuer définitivement sur cette question qui devrait toutefois s'éclaircir dans les années à venir, au vu des multiples essais cliniques en cours à travers le monde. La faible quantité de données s'explique entre autres par la longue interruption des recherches imposée par la prohibition, basée notamment sur la crainte des effets secondaires imputés aux psychédéliques. Les études récentes nous permettent de mieux appréhender ce risque.

B. Un profil de risque rassurant

Pour explorer le profil de sécurité des psychédéliques, nous nous sommes appuyés sur une revue narrative publiée en 2022 par l'équipe britannique du Dr Schlag dans la revue *Journal of Psychopharmacology* (196). Après balayage de la littérature sur ce sujet, notre choix s'est porté sur cette étude, la seule à couvrir à la fois les milieux clinique et extra-clinique, tout en prenant en compte l'ensemble des substances psychédéliques et des types d'effets indésirables (physiques, psychiques et sociétaux). Les données issues d'études épidémiologiques sont particulièrement pertinentes dans le champ des psychédéliques. En effet, la recherche clinique reprenant lentement, les rapports d'effets indésirables restent limités en volume. En parallèle, la consommation hors cadre clinique, qui concernait trente-deux millions d'Américains en 2010, offre une opportunité précieuse de détecter les risques potentiels (87).

1. Toxicité physiologique

Aujourd'hui, les recherches s'accordent pour dire que, lorsqu'ils sont administrés à des doses standards, les psychédéliques sont physiologiquement sans danger (197–199). A titre d'exemple, ils se classent au rang le plus bas de motif d'admission aux urgences aux Etats-Unis parmi les substances récréatives, avec 1,9 visites pour 100 000 habitants en 2011 (200). En termes de motif de séjour hospitalier, les psychédéliques comme substance principale représentent 0,1% des admissions (201). Concernant les effets à long terme d'une consommation prolongée, les populations concernées par un usage rituel d'ayahuasca donnent lieu à des évaluations pouvant être comparées à des groupes contrôles pertinents. La substance se révèle sans danger pour la santé générale, aussi bien chez les adultes (202) que chez les adolescents (182). La sécurité de cette substance est également observée dans le cas de grossesse, aussi bien pour le fœtus que pour la mère (182). Toutefois, des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Le profil d'innocuité de l'ayahuasca est renforcé par ses effets secondaires de nausées et vomissements pouvant freiner l'administration de fortes doses.

a. Effets sympathomimétiques

L'imprégnation en psychédéliques s'accompagne d'effets sympathomimétiques de courte durée. De nombreuses études rapportent une augmentation légère mais significative de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de la taille des pupilles et de la température corporelle pour le LSD (47,198,203), la psilocybine (204), l'ayahuasca (197) et la DMT (205). Ces paramètres sont systématiquement rétablis après vingt-quatre heures. Certaines études rapportent que les mesures de quelques patients

montaient jusqu'aux critères diagnostiques d'hypertension artérielle ou de tachycardie, sans qu'aucune assistance médicale ne soit nécessaire et avec un retour à la normale rapide (206). L'occurrence de ces symptômes semble plus fréquente dans des populations présentant un diagnostic psychiatrique (trouble bipolaire par exemple) (207), une pathologie somatique (asthme) (208), pour des doses plus élevées (209) et en cas de mélange avec une autre substance (210,211).

b. Surdosage et risque de décès

Des surdoses massives de LSD (plus de mille fois supérieures à la dose habituelle) peuvent entraîner des états de coma ou d'hyperthermie sévère, sans qu'aucun décès n'ait été rapporté (212). Les études chez le rat indiquent que la DL50 de la psilocybine (c'est-à-dire la dose susceptible d'entraîner la mort de 50% des individus) est de 280 mg/kg, soit plus de 700 fois la dose utilisée dans les études cliniques (24). Transposé au modèle humain, où la dose classique est d'environ 25 mg, il faudrait administrer environ 200 g de psilocybine pour entraîner le décès de 50% des individus. Le risque d'overdose semble donc infime. Dans les rares cas de décès survenus après une prise de psilocybine ou de LSD, des facteurs supplémentaires étaient systématiquement présents. Il s'agissait notamment d'association avec de fortes doses d'héroïne ou d'alcool, de traumatisme physique ou de complications dues à l'utilisation de contention physique importante (210,211,213,214). Un travail récent réalisé à partir des registres de décès survenus entre 1993 et 2020 en Angleterre et au Pays de Galles fait état de seulement huit certificats mentionnant le LSD, deux la psilocybine et un signalant les deux substances (201).

c. Neurotoxicité

Dans les années 1960 naît la croyance que les psychédéliques pourraient être source de déficits neurologiques ou cognitifs, sur la base d'études qui seront par la suite réfutées et rétractées (215–217). La recherche contemporaine ne rapporte aucun déficit neurocognitif à long terme, comme l'indique une revue de littérature récente (218). En milieu extra-clinique, les données actuelles sont concordantes. Des études comparant des usagers réguliers d'ayahuasca à des témoins non-consommateurs, ne retrouvent aucun déficit neurologique chez les usagers. Au contraire, une augmentation de la mémoire et du fonctionnement exécutif est rapportée (182,219). En 2020, Germann propose « l'hypothèse des télomères de psilocybine » selon laquelle celle-ci a un effet positif sur la longueur des télomères des leucocytes, ce qui pourrait réduire le vieillissement génétique (220).

d. Syndrome sérotoninergique

La présence d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) dans la composition de l'ayahuasca fait craindre à certains auteurs un risque potentiel de syndrome sérotoninergique en cas de traitement concomitant par antidépresseur sérotoninergique (221). Toutefois, ce risque potentiel n'a pas encore été observé dans la littérature (196). De plus, aucune différence dans les effets indésirables n'a été constatée entre les participants qui utilisent des antidépresseurs et ceux qui n'en utilisent pas (207). Néanmoins, la gravité de ce syndrome implique une prudence rigoureuse en évitant au maximum l'association de ces deux traitements et en éduquant les utilisateurs à ce sujet.

2. Risque addictologique

Les recherches ont montré à plusieurs reprises que les psychédéliques ne provoquent pas de dépendance ou de consommation compulsive (10,40,222). Par exemple, dans une étude de 1999 explorant les consommations et addictions d'environ deux milles femmes jumelles, le taux de dépendance aux hallucinogènes était de 0,2% (223). De plus, en 2017 la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) classe la consommation de psychédéliques au bas de l'échelle en termes de risques de dépendance. Elle estime à 9 % le risque de développer une dépendance après un premier usage. Toutefois, ce chiffre est à considérer à la baisse car incluant la MDMA et de la phéncyclidine (200). Le risque d'abus est bas lui aussi et considérablement plus faible que celui des autres substances psychoactives (183). Dans une large enquête nationale américaine réalisée auprès de jeunes présentant un diagnostic de dépendance à une substance, les psychédéliques présentaient le taux d'abus le plus faible de toutes les drogues analysées, évalué à 5% (224).

Plusieurs arguments soutiennent le faible potentiel addictif des psychédéliques. Contrairement aux opioïdes ou aux stimulants, ce ne sont pas des agonistes directs des récepteurs de la dopamine et ils ne provoquent pas de comportements de recherche compulsive de récompense caractéristiques de l'addiction (10,225). Agissant principalement sur les voies sérotoninergiques, ils ne s'accompagnent pas pour autant d'un effet euphorique systématique, pouvant même s'avérer dysphoriques. De plus, la tolérance se développant rapidement, ne peut pas être surmontée par une augmentation de la dose (85). Pour ce point, l'ayahuasca fait exception, présentant un taux de tolérance très faible (197). Enfin, il n'existe pas de syndrome de sevrage en psychédélique, ce qui limite les comportements de reconsommation précoce (85). Tous ces arguments, démontrés à plusieurs reprises dans la littérature, indiquent un faible risque de dépendance, conformément aux critères diagnostiques actuels du DSM-V (199,226,227).

Par ailleurs, si la plupart des substances psychoactives augmentent la consommation d'alcool (nicotine, cocaïne, amphétamine, cannabinoïde, morphine, caféine (228–234)), aucune étude ne révèle cette tendance pour les psychédéliques.

3. Répercussions psychologiques et psychiatriques

a. Détresse psychologique aigue

Le risque le plus fréquent lors d'une prise de psychédélique est celui de traverser une expérience psychologiquement éprouvante, que l'on surnomme en langage profane courant « *bad trip* ». La modification des sensations physiques peut être perçue comme dérangeante ou inquiétante (par exemple, impression de sentir ses organes fonctionner). La diminution du contrôle sur le cours de la pensée peut effrayer, jusqu'à l'impression d'être « devenu fou ». Cela peut aussi conduire à l'émergence de pensées, angoisses ou souvenirs jusque-là tenus fermement à l'écart de la conscience. Le phénomène de transcendance du temps peut donner l'impression de ne jamais recouvrer son fonctionnement habituel ou d'être bloqué dans une boucle temporelle répétitive à l'infini. Celui de transcendance de l'espace peut créer une perte de repères oppressante. L'intensification des émotions ressenties peut s'exercer sur des affects négatifs, tels que la culpabilité, la honte ou la peur. Ces expériences se limitent le plus souvent au moment des effets aigus de la substance (235). Parmi les usagers de psychédéliques, en milieu écologique comme en contexte clinique, environ un tiers rapporte une expérience de peur extrême lors d'une prise. Toutefois, une large majorité d'entre eux estime que cette épreuve s'est avérée bénéfique, puisqu'ils l'associent à une amélioration perçue de leur bien-être à long terme (11,47,203,236). L'impact de ce genre d'expérience sur l'efficacité d'une potentielle thérapie psychédélique reste à explorer mais ne semble pas compromettre les résultats (235).

b. Trouble psychiatrique grave

Dans le contexte de prohibition des psychédéliques instaurée dans les années 1960, des cas de troubles psychotiques ou de tentatives de suicide sont mis en lien avec des consommations. Pourtant, à cette époque, peu de données soutenaient ces hypothèses. Au sein d'un vaste échantillon de mille deux-cent administrations de LSD ou de mescaline en contexte expérimental, un seul cas de réaction psychotique ayant duré plus de quarante-huit heures fut rapporté (209). Cet individu était le jumeau monozygote d'un patient atteint de schizophrénie. De même, après sept mille dispensations médicales de LSD, Chandler et al. ne mentionnaient qu'un cas de psychose prolongée (5). De plus, parmi un échantillon de quatre mille patients atteints d'un trouble de santé mentale, trois

suicides avaient été rapportés (208). Enfin, le suivi de long terme de dix mille patients ayant reçu du LSD dans les années 1960 a montré l'absence d'augmentation du nombre de troubles psychiatriques (237). Au demeurant, on peut supposer que l'occurrence de telles complications pouvait être majorée par les conditions d'administration de l'époque. En effet, l'importance du cadre et de la préparation des sujets n'étant pas encore prise en compte dans ces protocoles, il n'était pas rare que les individus soient attachés par des contentions physiques ou ignorent les effets attendus.

A l'heure actuelle, la diffusion des produits psychédéliques permet une observation de ses effets secondaires plus large. En 2016, une enquête auprès d'utilisateurs ayant traversé une expérience négative avec un psychédélique, rapporte l'apparition de symptômes psychotiques prolongés et pénibles attribués à la consommation chez 0,15% des utilisateurs (236). Une revue systématique portant sur les cas de psychose prolongée secondaire à une prise d'ayahuasca révèle également une faible occurrence et l'on retrouve fréquemment des antécédents familiaux au premier degré (238). Ainsi, en excluant les individus présentant un antécédent personnel ou familial jusqu'au second degré de schizophrénie ou de trouble bipolaire, les recommandations modernes limitent considérablement l'occurrence d'épisode psychotique. À ce jour, aucun cas n'a été documenté dans les essais cliniques modernes (196). Concernant les idées suicidaires, une revue systématique identifiait plutôt une réduction de cette tendance chez les consommateurs (239). De façon générale, les données démographiques issues de la National Survey on Drug Use and Mental Health (NSDUH) portant sur plus de 130 000 adultes américains n'ont trouvé aucune preuve d'une association entre la consommation de psychédéliques et les problèmes de santé mentale (225,226).

c. Anomalies sensibles

À distance d'une consommation de psychédélique dans un cadre non clinique, environ la moitié des usagers rapportent des anomalies visuelles brèves (240,241). Leur consonance est majoritairement agréable ou neutre. Dans la plupart des cas, cet effet est léger et s'amenuise avec le temps (durée, intensité, fréquence) (242). A noter que ces phénomènes sont également observés suite à des consommations d'alcool ou de benzodiazépine (243), ainsi que dans une population non consommatrice et en bonne santé (244).

Lorsque ces symptômes sont pénibles et se prolongent dans le temps, on parle de trouble sensitif persistant. Selon le DSM-V, 4,2 % des consommateurs de psychédéliques seraient sujets à ce trouble. Toutefois, cette information s'appuie uniquement sur un questionnaire en ligne impliquant deux-mille cinq cent consommateurs (240). Une revue plus large rapporte quant à elle un taux de prévalence d'un cas pour cinquante mille

consommations (245). De plus, les suivis de sécurité des essais cliniques modernes ne font état d'aucun effet semblable (196). La sélection des sujets pourrait ici aussi éviter ces symptômes d'allure hallucinatoire. L'étude de dix-neuf cas de troubles sensitifs persistants signale chez tous les individus une expérience d'anxiété importante au cours de l'épisode déclencheur (244). De fait, certains auteurs évoquent la possibilité d'une physiopathologie similaire à celle des reviviscences décrites dans le trouble de stress post-traumatique (196).

4. Conséquences sociales et sociétales

Les cas de comportement violents ayant engendré un décès sont très rares et presque jamais tournés vers autrui. On relève quelques cas de décès par précipitation dans le vide sous l'emprise de psychédéliques, pour lesquels la dimension accidentelle ou intentionnelle reste floue (246,247). Souvent, ceux-ci se produisent dans des situations sans supervision ni préparation (20). Les études sur la dangerosité des substances positionnent systématiquement les psychédéliques parmi les moins nocives pour l'utilisateur ainsi que pour la société. Par le biais d'une analyse décisionnelle multicritères réalisée en 2010, l'équipe britannique du Dr Nutt propose une étude comparative des méfaits des substances psychoactives (248). Celle-ci classe les champignons hallucinogènes et le LSD dans les trois dernières positions. Le graphique présenté en Figure 7, issu de leur article, rend compte de cette hiérarchisation. Ces résultats ont été reproduits dans d'autres études (241,249) ainsi qu'aux Pays-Bas (250), en Australie (251) et au niveau européen (252). Enfin, des études observationnelles et autres cohortes de population générale indiquent que l'utilisation écologique de psychédéliques classiques serait associée à une probabilité réduite de comportement criminel (253–255).

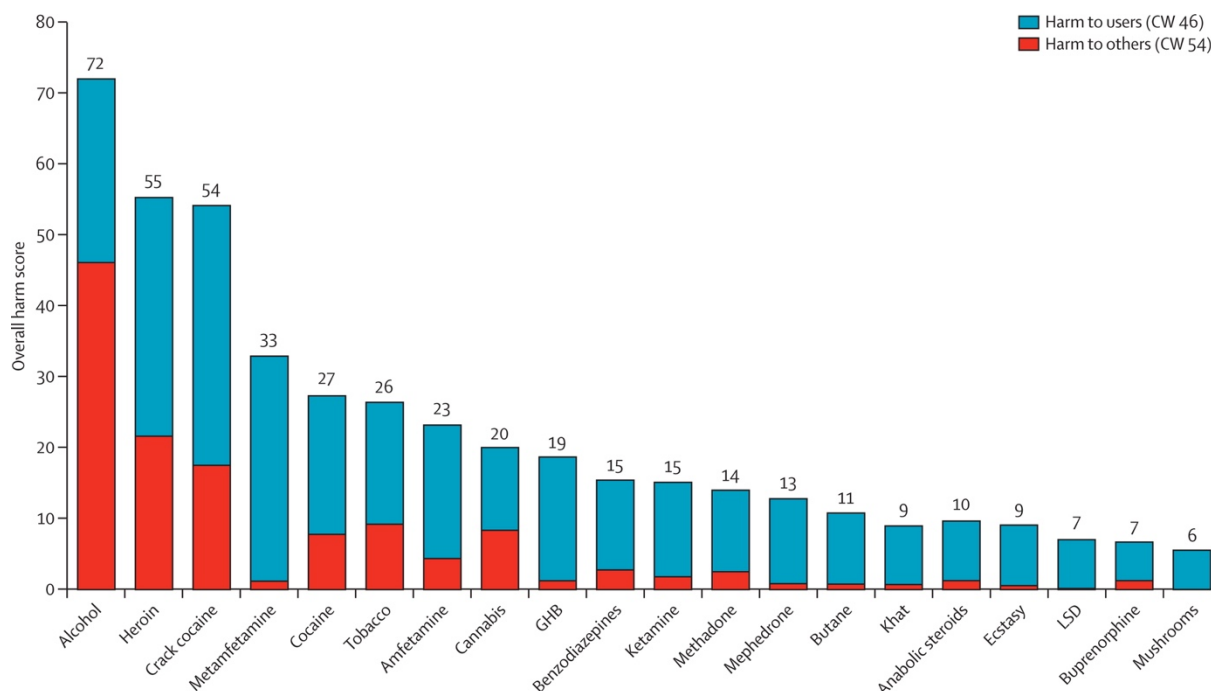


Figure 7. Graphique représentant la dangerosité des substances psychoactives. Source : Nutt et al, 2010, Lancet (248).

Légendes : Overall harm score = score total de dangerosité ; Harm to users = dangerosité pour l'utilisateur ; Harm to others = dangerosité pour les autres. CW (Cumulative weight) = poids cumulé.

En conclusion, lorsqu'ils sont administrés dans un cadre contrôlé et sécurisant les psychédéliques classiques ne présentent pas de risque significatif pour la santé. Contrairement aux idées reçues, la dépendance, les lésions cérébrales, les troubles du comportement, les décompensations psychiatriques ou les overdoses sont d'une prévalence très faible, voire quasi-inexistante. La sélection rigoureuse des sujets ne présentant pas de surrisque de trouble psychotique limite considérablement la persistance d'un trouble psychiatrique. La possibilité d'expérimenter un « bad trip » demeure donc le principal inconvénient de ces molécules. Toutefois, ce phénomène largement atténué par les approches modernes qui intègrent une préparation soignée et un cadre rassurant, ne semble pas engendrer de conséquence négative à long terme. Ainsi, bien que ces observations nécessitent davantage d'étayage scientifique, les psychédéliques pourraient avoir plus à offrir qu'à nuire, tant sur le plan individuel que sociétal.

IV. Impact de l'expérience mystique sur l'efficacité thérapeutique : une étude de la portée

A. Introduction

Comme nous l'avons vu jusqu'ici, les psychédéliques classiques semblent représenter une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool. Ces substances, dont les mécanismes d'action restent mystérieux sur bien des aspects, ont toujours entretenu des liens étroits avec la spiritualité. Et pour cause, une des caractéristiques les plus singulières des psychédéliques est leur propension à produire, avec une probabilité notable, une expérience vécue comme mystique. En outre, l'intensité de cette expérience mystique a été identifiée comme le principal facteur prédictif d'une bonne réponse à la thérapie en psychiatrie. En effet, c'est le constat que pose la vaste et rigoureuse revue systématique publiée par le Dr Berkovitch et son équipe en 2021 dans le journal *l'Encéphale* (256). Cette étude inclut 25 essais cliniques portant sur la dépression, les symptômes anxiodépressifs chez des patients présentant une pathologie grave et incurable, le trouble obsessionnel-compulsif et les troubles d'usage de substances (alcool, tabac, opioïdes, cannabis et cocaïne). En premier lieu, elle fait l'état d'une amélioration rapide et considérable de ces troubles dans les mois qui suivent une thérapie psychédélique. De surcroît, cet article recherche les facteurs corrélés à l'efficacité thérapeutique et c'est l'intensité de l'expérience psychédélique, mesurée par le questionnaire d'expérience mystique (MEQ) et le questionnaire des états de conscience altérés (ASC), qui se démarque le plus significativement, devant la dose de psychédélique administrée et la sévérité du trouble sous-jacent. Toutefois, cette étude ne différencie pas les divers aspects de l'expérience subjective, associant aux dimensions mystiques (évaluées par le MEQ et par la sous-catégorie d'immensité océanique de l'ASC), les autres sous-catégories de l'ASC (correspondant aux aspects sensoriels, à l'anxiété et à la vigilance).

De fait, c'est dans le but d'approfondir la compréhension de l'impact de l'expérience mystique sur l'efficacité thérapeutique des psychédéliques dans le cadre du trouble de l'usage de l'alcool, que nous avons mené une étude de la portée. Dans le contexte d'un sujet émergent, à la littérature maigre et hétérogène, une étude de la portée s'est avérée plus appropriée qu'une revue systématique pour explorer cette question. Pour les mêmes raisons, il a été choisi d'élargir le champ d'étude à tous les troubles psychiatriques et addictologiques, au-delà du sujet de l'alcool. Pour cela, nous sommes partis de l'hypothèse selon laquelle les psychédéliques opèrent de manière comparable dans ces différents troubles. En effet, la dépression, l'anxiété et les diverses pathologies addictives sont sous-tendus par des mécanismes psychologiques, sociologiques et neurobiologiques semblables (257,258). De plus, les comorbidités sont fréquentes entre ces troubles qui partagent des polymorphismes génétiques (121,259,260). Enfin, certaines approches

thérapeutiques sont efficaces dans toutes ces situations. C'est le cas de l'approche cognitivo-comportementale (125,261,262) ou encore des thérapies basées sur la pleine conscience (126,164). Ainsi, nous supposons des mécanismes d'action comparables dans les différents troubles psychiatriques et addictologiques. Ces similitudes nous permettront, dans une certaine mesure, d'extrapoler les résultats de cette recherche au trouble de l'usage de l'alcool.

En conséquence, cette étude de la portée vise à répondre à la question suivante : **quel est l'impact de l'expérience mystique sur l'efficacité thérapeutique des psychédéliques dans le traitement des troubles psychiatriques et addictologiques ?** Dans un premier temps, nous détaillerons notre stratégie de recherche, menée selon le modèle PRISMA-ScR, puis nous présenterons et discuterons les résultats obtenus.

B. Méthode

1. Critères d'éligibilité

Pour être inclus, les articles devaient consister en un essai thérapeutique évaluant l'efficacité d'un psychédélique classique dans le cadre d'un trouble psychiatrique ou addictologique. Seuls les essais examinant la corrélation entre des aspects subjectifs de l'expérience aiguë et l'efficacité thérapeutique ont été retenus. Les études devaient être en accès libre et gratuit, parues entre janvier 1950 et décembre 2024, en langue française ou anglaise, et disposer d'un statut publié.

En conséquence, ont été exclues :

- Les études portant sur des substances autres qu'un psychédélique classique (telles que la kétamine, la MDMA ou le cannabis).
- Les études ne comprenant pas d'évaluation des aspects subjectifs de l'expérience aiguë ou n'analysant pas leur corrélation avec l'efficacité.
- Les études de type observationnel ou qualitatif.
- Les essais cliniques en cours.

2. Sources de données

La recherche bibliographique a été menée à l'aide des bases de données PubMed, PsycArticles et PsycInfo, sélectionnées pour leur pertinence en psychiatrie et psychologie. D'autres bases comme Embase ou Cochrane n'ont pas été utilisées en raison de contraintes d'accès. La dernière recherche a été effectuée le 15 janvier 2025.

3. Stratégie de recherche

Comme les articles ne mentionnent pas systématiquement la dimension subjective dans le titre ou le résumé, l'identification des études pertinentes s'est faite en deux étapes :

1. Une recherche automatisée à l'aide de mots-clés a permis de cibler les substances et les troubles concernées. L'équation de recherche utilisée était la suivante : (depression OR anxiety OR "major depressive disorder" OR "bipolar disorder" OR "anxiety disorder" OR "substance use disorder" OR dependence OR alcohol) AND (psychedelic* OR hallucinogen* OR psilocybin OR LSD OR "Lysergic acid diethylamide" OR ayahuasca OR DMT OR mescaline OR peyote OR "5-MeO-DMT"). Les filtres des bases de données ont permis de limiter les résultats aux essais thérapeutiques, publiés entre 1950 et 2024, et en accès libre.

2. Une sélection affinée a été réalisée par la lecture des résumés et du texte intégral des articles. Cette étape a permis de vérifier la présence d'une analyse de la corrélation entre expérience subjective et efficacité thérapeutique.

L'identification des doublons a été réalisée manuellement avant la lecture des résumés.

4. Sélection des études

La recherche automatisée a fourni un total de 309 articles, dont 183 issus de PubMed, 64 de PsyArticles et 62 de PsycInfo. Une première vérification des doublons a permis d'exclure 79 articles. La sélection a ensuite été affinée par une lecture des titres des 230 articles restants, aboutissant à 69 articles. Après analyse des résumés, 40 articles ont été retenus pour la lecture complète. A ce stade, les articles étaient exclus principalement parce qu'ils ne concernaient pas les psychédéliques classiques mais la MDMA, le cannabis ou la kétamine, ou parce qu'ils concernaient des sujets sains. Enfin, la lecture complète des 40 articles a conduit à l'exclusion de 22 d'entre eux qui n'évaluaient pas la dimension subjective de l'expérience aiguë ou ne corrôlaient pas cette donnée avec l'efficacité thérapeutique. Cela a abouti à un total de 18 articles définitivement inclus. Ce processus est illustré par le flow chart présenté en Figure 8.

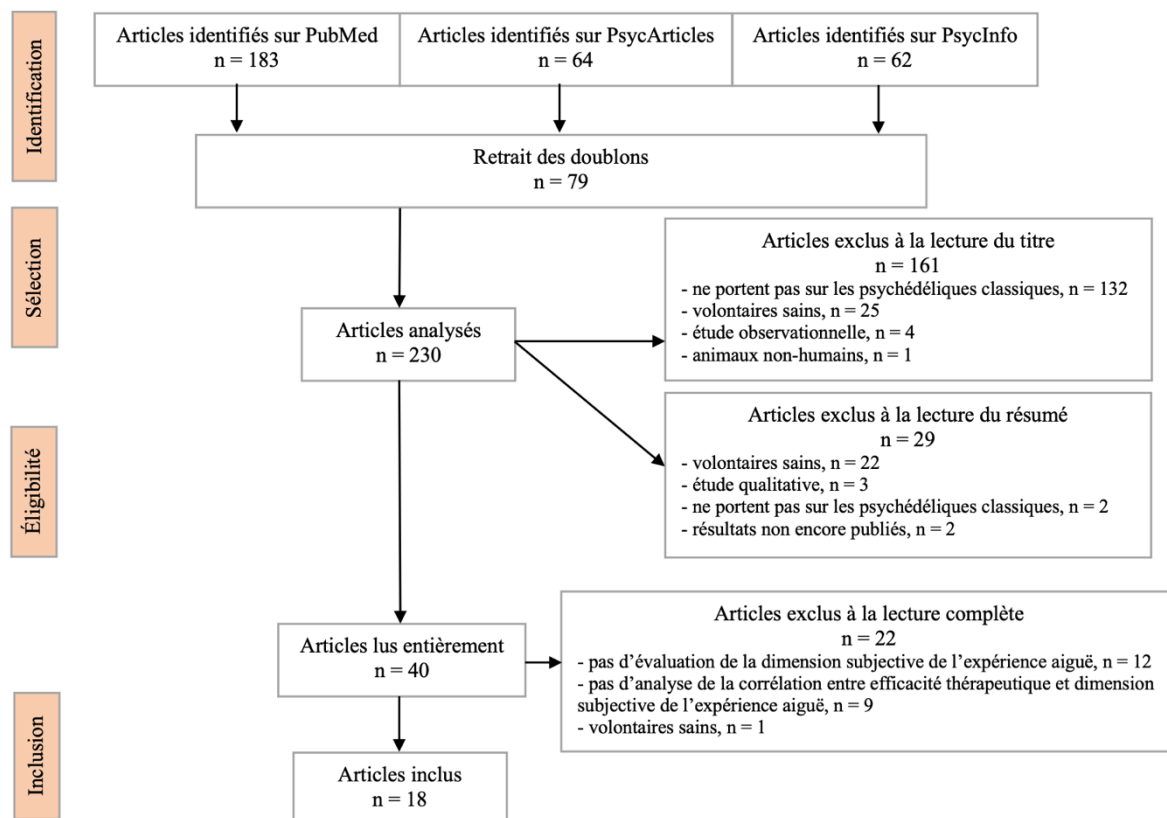


Figure 8. Flow chart du processus de sélection des études

5. Extraction des données

Un tableur Excel a été utilisé pour organiser les données extraites manuellement. Pour chaque article, la lecture de la méthodologie a fourni des informations sur la population sélectionnée, le design de l'étude, la substance utilisée et son dosage, ainsi que le protocole d'intervention suivi. Les outils d'évaluation de la dimension subjective et de l'efficacité thérapeutique ont été extraits des sections « mesure » ou « mesure du résultat ». Enfin, l'analyse des résultats et de la discussion a permis de collecter les données sur la corrélation entre les aspects subjectifs de l'expérience aiguë et les résultats thérapeutiques.

C. Résultats

1. Présentation des articles

Les articles inclus ont été publiés entre 2014 et 2024. Trois d'entre eux présentaient des analyses différentes du même essai, nous les présenterons donc comme une seule étude dans cette section (263–265). De plus, à deux reprises il s'est avéré que deux articles portaient sur des suivis à différents termes d'un même échantillon ; eux aussi seront considérés comme une seule étude dans cette section (266,267) (268,269). Le Tableau 1 synthétise les caractéristiques principales des articles sélectionnés.

La plupart des études portaient sur un trouble de l'humeur, huit d'entre elles concernant l'épisode dépressif caractérisé (263,266,270), dont quatre relatifs à la dépression résistante au traitement (104,271–273) et un traitant de la dépression résistante dans le cadre d'un trouble bipolaire (274). Une de ces études concernait une population spécifique de soignants ayant développé un trouble de l'humeur suite à leur implication professionnelle dans la gestion de la crise du COVID-19 (272). Quatre articles se penchaient sur les troubles psychiatriques (trouble anxieux ou dépressif) associés au cancer ou à une maladie menaçant le pronostic vital (268,275–277). Enfin, seuls deux d'entre eux portaient sur un trouble addictologique, en l'occurrence sur le tabagisme (278,279). Aucune étude ne concernait l'alcool. À noter qu'une d'entre elles comprenait un groupe de patients et un groupe de volontaires sains, il ne sera tenu compte ici que de l'échantillon pathologique (271). La substance psychédélique utilisée était très majoritairement la psilocybine, à une dose moyenne de 25 mg. Le LSD a été testé dans deux essais, à une dose moyenne de 200 µg (268,269) dont l'un a eu recours au LSD et à la psilocybine (271). Un protocole utilisait l'ayahuasca, avec un dosage de 0,36 mg/kg de DMT (273). La substance contrôle utilisée était un placebo inactif dans deux protocoles (263,268), de la niacine à 100 ou 250 mg dans deux autres (272,277), un mélange de sulfate de zinc et d'acide citrique dans l'un et une très faible dose de psilocybine (1 à 3 mg) dans un autre (273).

Articles	Indication	Nb de patients	Design	Substance et dosage	Contrôle	Durée du suivi
Aaronson et al. 2023	Dépression résistante dans le trouble bipolaire	15	Étude ouverte	Psilocybine 25 mg	Aucun	3 mois
Back et al. 2024	Dépression résistante	30	Essai randomisé contrôlé	Psilocybine 25 mg	Niacine 100 mg	6 mois (aveugle jusqu'à 28j)
Barba et al. 2022	Dépression	59	Essai randomisé contrôlé	Psilocybine 25 mg	Placebo inactif	1,5 mois
Peill et al. 2024						
Zeifman et al. 2023						
Calder et al. 2024	Dépression résistante	28	Étude ouverte	LSD 100 à 250 µg et psilocybine 10 à 25 mg	Aucun	1 semaine
Carhart-Harris et al. 2018	Dépression résistante	20	Étude ouverte	Psilocybine 10 puis 25 mg	Aucun	6 mois
Davis et al. 2020	Dépression modérée à sévère	27	Étude ouverte contrôlée par liste d'attente	Psilocybine 20 puis 30 mg	Liste d'attente	1 mois
Gukasyan et al. 2022		24				12 mois
Garcia-Romeu et al. 2014	Tabagisme	15	Étude ouverte	Psilocybine 20 puis 30 mg	Aucun	6 mois
Griffiths et al. 2016	Trouble anxieux ou dépressif associé au diagnostic de cancer menaçant le pronostic vital	51	Essai randomisé contrôlé croisé	Psilocybine 22 à 30 mg/kg	Psilocybine 1 à 3 mg	6 mois
Holze et al. 2023	Trouble anxieux ou anxiété importante associée à une maladie menaçant le pronostic vital	44	Essai randomisé contrôlé croisé	LSD 200 µg	Placebo inactif	4 mois
Holze et al. 2024		39	Étude ouverte			12 mois
Johnson et al. 2016	Tabagisme	15	Étude ouverte	Psilocybine 20 puis 30 mg	Aucun	12 mois
Levin et al. 2024	Dépression modérée à sévère	24	Étude ouverte contrôlée par liste d'attente	Psilocybine 20 puis 30 mg	Aucun	12 mois
Lewis et al. 2024	Dépression associée à un cancer	12	Étude ouverte	Psilocybine 25 mg	Aucun	6 mois
Palhano-Fontes et al. 2019	Dépression résistante	29	Essai randomisé contrôlé	DMT 25,2 mg/kg	Sulfate de zinc et acide citrique	1 semaine
Ross et al. 2016	Trouble anxieux ou dépressif associé au diagnostic de cancer menaçant le pronostic vital	29	Essai randomisé contrôlé croisé	Psilocybine 21 mg/kg	Niacine 250 mg	6 mois

Tableau 1. Tableau de présentation des articles sélectionnés ²

² Pour faciliter la comparaison, les dosages initialement exprimés en mg/kg ont été convertis en équivalents pour un poids standard de 70 kg.

Concernant le design des études, six consistaient en essais contrôlés randomisés en double aveugle, dont trois en bras parallèles (263,272,273) et trois en bras croisés (268,276,277). Les neuf autres étaient des essais ouverts, dont deux contrôlés par liste d'attente (266,270). Une étude consistait en un suivi au long cours en protocole ouvert après un essai contrôlé randomisé croisé, comme mentionné plus haut (269). Les tailles d'échantillons variaient de 12 à 59. Une majorité d'articles présentait un suivi clinique à six mois, quatre bénéficiaient d'un suivi prolongé à un an (267,269,270,279) et deux se limitaient à une observation d'une semaine (271,273). Au sujet du protocole d'intervention thérapeutique, deux sessions de prise de substance psychédélique (ou placebo) étaient réalisées dans la plupart des cas, avec une troisième session optionnelle à la demande dans deux protocoles ; contre une seule session de psychédélique dans six protocoles (271–275,277). Toutes les interventions, excepté une seule (273), proposaient une ou plusieurs séances préparatoires au préalable de la session de prise de psychédélique et une ou plusieurs séances de débriefing, d'échange ou d'intégration à sa suite.

2. Mesure du critère de jugement principal

Dans les études relatives à la dépression et à l'anxiété, le critère de jugement principal a été évalué par un auto ou hétéro questionnaire (50/50).

Pour analyser la sévérité de la dépression, deux études ont utilisé l'échelle de la dépression d'Hamilton (HAMD) (273,275) et quatre sa version structurée (GRID-HAMD) (266,267,270,276). Trois études ont utilisé l'échelle de la dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS) (271,272,274), tandis que deux autres ont eu recours à l'inventaire de la dépression de Beck (BDI) (265,277) et une la version simplifiée du Quick Inventory Depressive Syndrome (QIDS-SR16) (104). Deux articles ont étudié des symptômes relatifs à la dépression, tels que les ruminations via la Ruminative Response Scale (RRS) (263), les pensées perturbatrices indésirables via le White Bear Suppression Inventory (WBSI4) (263) et l'évitement de pensées, émotions, sensation, souvenirs perçus comme menaçants via le Brief Experiential Avoidance Questionnaire (BEAQ) (264).

L'anxiété a, quant à elle, été évaluée à l'aide du State-Trait Anxiety Inventory sous différentes versions : le STAI-G dans deux articles (268,269) et le STAI, qui distingue l'anxiété état de l'anxiété trait, dans un autre (277). L'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAM-A) a été administrée avec son guide structuré dans un article (276).

Enfin, une étude a analysé simultanément l'anxiété et la dépression à l'aide d'une échelle spécifique au milieu hospitalier, l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (277).

Par ailleurs, dans les deux articles portant sur le tabagisme, le critère de jugement principal reposait sur l'abstinence vérifiée biologiquement (278,279). Celle-ci a été mesurée par des biomarqueurs du tabagisme, incluant la mesure du monoxyde de carbone expiré et le taux urinaire de cotinine, un métabolite de la nicotine. Ces données ont été croisées avec les consommations déclarées via le Timeline Follow-Back (TLFB). L'un des articles y associait également l'évaluation du craving par le Questionnaire on Smoking Urges (QSU) et l'évaluation de la confiance en la capacité à ne pas fumer par le Smoking Abstinence Self-Efficacy Scale (SASE) (278).

3. Mesure de l'expérience subjective

Plusieurs aspects subjectifs de l'expérience aiguë induite par les psychédéliques ont été étudiés dans ces articles, et tous comprenaient une exploration de la dimension spirituelle. Celle-ci a été évaluée de différentes manières. En premier lieu, le questionnaire d'expérience mystique (MEQ) a été utilisé dans quatorze articles (264,266–273,275,277,279), dont deux l'ont intégré dans le questionnaire d'état de conscience (SOCQ pour States of Consciousness Questionnaire) (276,278), qui comprend le MEQ ainsi qu'un grand nombre d'items distracteurs. Ensuite, cinq études employaient le questionnaire sur l'état de conscience modifié (ASC) dont certains items correspondent à l'expérience mystique (104,268,269,274,276). L'échelle du mysticisme de Hood (HMS) est apparue dans deux études (276,278). De plus, dans quatre articles, il a été demandé aux participants de quantifier le degré de sens personnel et spirituel attribué à l'expérience psychédélique à l'aide d'items uniques (266,267,278,279). Enfin, trois études ont exploré un aspect plus précis de l'expérience mystique, à savoir la dissolution de l'égo. Cela a été réalisé par le biais de l'inventaire de dissolution de l'égo (EDI pour Ego-Dissolution Inventory) (263,264) ou par un item simple quantifiant son intensité (271).

Différents outils ont permis d'évaluer d'autres aspects subjectifs de l'expérience. Cinq articles ont analysé les effets psychédéliques dans leur globalité à l'aide de l'échelle d'évaluation des hallucinogènes (HRS pour Hallucinogen Rating Scale), qui permet notamment d'apprécier l'intensité globale de l'effet (273,276,277), ou par le biais d'un item unique quantifiant l'intensité de l'expérience (271). D'autre part, le phénomène de percée émotionnelle a été exploré dans deux études à l'aide de l'inventaire de percée émotionnelle (EBI pour Emotional Breakthrough Inventory) (263,264). Par ailleurs, les expériences difficiles ou déstabilisantes ont été évaluées dans quatre études, soit par un questionnaire spécifique, le questionnaire d'expérience difficile (CEQ pour Challenging Experience Questionnaire) (263,266), soit par un item unique quantifiant le degré d'expérience pénible (266,267). De plus, cinq articles se sont intéressés au phénomène d'intuition psychologique, à l'aide de questionnaires tels que le Psychological Insight

Questionnaire (PIQ) (264) ou le Psychological Insight Scale (PIS-6) (263), ou encore d'un item quantifiant l'intensité de cette dimension (266,267,270). Une étude a également évalué les dimensions agréable, désagréable, et le degré de relaxation grâce à des items simples (271). Enfin, un seul article proposait l'étude du phénomène subjectif de « guérisseur intérieur » au moyen d'un item unique (265). Cela se réfère à l'impression que l'esprit et le corps guérissent d'eux-mêmes par un processus inné durant la session.

Ces mesures des aspects subjectifs de l'expérience aiguë étaient réalisées immédiatement après la session de psychédélique : lorsque les effets subjectifs se dissipaient pour atteindre une intensité « négligeable », c'est-à-dire en général sept heures après l'administration, ou bien le lendemain. Exception pouvait être faite pour l'évaluation du degré de sens donné à l'expérience et du phénomène d'insight psychologique. Ainsi, l'évaluation du sens avait lieu immédiatement (267,279) ou à distance : à une semaine (266) ou à cinq semaines (278). Les insights psychologiques étaient évalués immédiatement dans certains cas (267,270) et à distance de la session dans d'autres, soit à une semaine (266) et à six semaines (263,264).

4. Évaluation de la qualité des études

Dans le cadre de cette étude de la portée, la qualité méthodologique des articles sélectionnés a été évaluée à l'aide d'une grille d'évaluation à trois niveaux (satisfaisant, partiellement satisfaisant, insatisfaisant). Les critères analysés comprenaient :

- Le type d'étude : essai contrôlé randomisé / essai contrôlé par liste d'attente randomisé ou ouverte après un essai contrôlé randomisé / étude ouverte ;
- La taille de l'échantillon : > 50 / 20-50 / < 20 ;
- Le type de contrôle : placebo actif / placebo inactif / pas de contrôle ;
- La durée du suivi : 6 mois et plus / 1 à 6 mois / moins de 1 mois ;
- La validité des outils de mesure du critère de jugement principal : validité confirmée / validité partielle / faible validité ;
- La validité des outils de mesure de l'expérience mystique : validité confirmée / validité partielle / faible validité ;
- Le maintien de l'aveuglement : majoritairement maintenu / partiellement maintenu / majoritairement rompu ou non évalué ;
- Financement et conflits d'intérêts : financements indépendant et absence de conflits d'intérêt / conflits d'intérêt potentiels déclarés / non précisés ;
- L'ajustement sur les facteurs confondants : présent / partiel / absent.

Cette évaluation, dont la synthèse est présentée dans le Tableau 2, a conduit à classer les articles en trois niveaux de qualité méthodologique :

- Bonne qualité s'ils présentaient une majorité de critères satisfaisants ;
- Qualité moyenne s'ils présentaient une combinaison de critères satisfaisants et insatisfaisants ;
- Mauvaise qualité s'ils présentaient une majorité de critères insatisfaisants.

Articles	Type étude	Taille d'échantillon	Contrôle	Suivi	Outil efficacité	Outil mystique	Aveugle	Financement	Facteurs confondants	QUALITÉ TOTALE
Aaronson et al. 2023	I	I	I	PS	S	S	Non concerné	I	I	Faible
Back et al. 2024	S	PS	S	I	S	S	I	I	I	Moyen
Barba et al. 2022	S	S	PS	PS	S	PS	I	S	PS	Moyen
Peill et al. 2024	S	S	PS	I	S	I	I	S	PS	Moyen
Zeifman et al. 2023	S	S	PS	PS	S	S	I	S	I	Bonne
Calder et al. 2024	I	PS	I	I	S	S	Non concerné	S	PS	Moyen
Carhart-Harris et al. 2018	I	PS	I	PS	S	S	Non concerné	S	I	Moyen
Davis et al. 2020	PS	PS	I	I	S	S	Non concerné	I	I	Faible
Gukasyan et al. 2022	PS	PS	I	S	S	S	Non concerné	S	I	Bonne
Garcia-Romeu et al. 2014	I	I	I	S	PS	S	Non concerné	PS	I	Faible
Griffiths et al. 2016	S	PS	S	S	S	S	PS	PS	PS	Bonne
Holze et al. 2023	S	PS	PS	PS	S	S	I	S	PS	Bonne
Holze et al. 2024	PS	PS	PS	S	S	S	I	S	PS	Bonne
Johnson et al. 2016	I	I	I	S	PS	S	Non concerné	PS	I	Faible
Levin et al. 2024	PS	PS	I	PS	S	S	Non concerné	I	I	Moyen
Lewis et al. 2024	I	I	I	I	S	S	Non concerné	S	I	Faible
Palhano-Fontes et al. 2019	S	PS	S	I	S	S	S	S	PS	Bonne
Ross et al. 2016	S	PS	S	PS	S	S	I	S	PS	Bonne

Tableau 2. Tableau de synthèse de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

Légende : S = satisfaisant ; PS = partiellement satisfaisant ; I = insatisfaisant.

A noter que dans cet échantillon de littérature, l'ajustement des résultats sur de potentiels facteurs confondants était rare. En effet, quatre articles mentionnent un ajustement sur la valeur de base des résultats thérapeutique (263,268,269,273). Trois ont ajusté la corrélation entre la mesure de l'expérience mystique et l'efficacité thérapeutique en fonction de l'intensité générale des effets subjectifs (265,276,277). Un seul a contrôlé les résultats sur les traits de suggestibilité et les attentes vis-à-vis du traitement, qui étaient mesurés au préalable (265).

Au total, sept articles ont été classés comme ayant une bonne qualité méthodologique (264,267–269,273,276,277), six ont montré une qualité moyenne (104,263,265,270–272) et cinq ont montré une mauvaise qualité (266,274,275,278,279).

5. Corrélation entre la dimension mystique et l'efficacité thérapeutique

a. Questionnaire de l'expérience mystique

La dimension spirituelle, évaluée par le questionnaire d'expérience mystique (MEQ), montrait une corrélation avec le critère de jugement principal dans dix études, tandis que cinq autres n'ont pas trouvé de lien significatif.

Dans le cas de la dépression, une corrélation significative a été observée un mois après la prise de psilocybine dans trois études, dont une portant sur la dépression résistante (266,270,272). En revanche, aucune corrélation significative entre le score au MEQ et l'amélioration de la dépression n'a été retrouvée dans les situations suivantes : un an après la prise de psilocybine (264,267), une semaine après la prise d'ayahuasca, de LSD ou psilocybine dans des cas de dépression résistante au traitement (271,273). De plus, l'étude qui s'intéressait à l'amélioration du symptôme d'évitement dans la dépression n'a pas mis en évidence de corrélation avec le score du MEQ à 1,5 mois (264).

Dans les études menées auprès de patients atteints de cancer ou d'une pathologie grave, le MEQ était systématiquement corrélé de manière significative à l'amélioration des troubles anxieux et dépressifs. Ce lien était observé à quatre mois (268) et un an d'une session de LSD (269), ainsi qu'à deux semaines (275), six semaines (277) et six mois d'une prise de psilocybine (276).

Concernant le tabac, les résultats étaient plus hétérogènes selon les mesures du tabagisme. Ainsi, six mois après la prise de psilocybine, le MEQ était significativement corrélé au taux de cotinine (marqueur du tabagisme sur les six derniers jours) et au score de craving, mais pas aux autres indices du tabagisme (confiance en la capacité à s'abstenir, le taux de monoxyde de carbone expiré et tabagisme déclaré) (278). Dans

l'autre étude sur le tabac qui s'étendait sur douze mois, seule la corrélation avec le taux de cotinine montrait une significativité, à la différence du taux de monoxyde de carbone expiré et tabagisme déclaré (279).

Ainsi, le score du MEQ est corrélé à l'efficacité thérapeutique dans une majorité des études, particulièrement dans le cadre de trouble psychiatrique associé à une pathologie grave. Les situations qui font exception concernent des suivis au long cours ou encore des cas de trouble résistant.

b. Questionnaire sur l'état de conscience modifié

La corrélation entre le questionnaire sur l'état de conscience modifié (ASC) et l'efficacité thérapeutique a été analysée dans quatre études. Étant donné la diversité des effets subjectifs évalués par cet outil, seules des sous-catégories spécifiques ont été retenues pour analyser la dimension mystique. Pour le 5D-ASC, il s'agit de la sous-catégorie OBN (pour *ocean boundlessness* ou sentiment d'immensité océanique) et pour la version révisée, le 11D-ASC, il s'agit de l'USB (pour *experience of unity, spiritual experience and blissful state* - expérience d'unité, expérience spirituelle et état de béatitude). Dans la dépression, la dimension mystique du questionnaire ASC était significativement corrélée à l'amélioration clinique un mois après un traitement par psilocybine dans le cadre du trouble bipolaire (274) et de la dépression résistante (104). Par ailleurs, dans le cas de trouble psychiatrique associé à une maladie grave, ce facteur était corrélé à l'efficacité thérapeutique à 4 mois d'une prise de LSD (268) mais plus à un an, bien que le résultat soit resté proche du seuil de significativité (269).

Ainsi, les sous-catégories associées aux aspects spirituels de l'ASC montrent une bonne corrélation à l'efficacité thérapeutique même dans des situations de trouble bipolaire ou de dépression résistante.

c. Autres outils

En utilisant un item unique sur le sens spirituel attribué à l'expérience, une étude a retrouvé une corrélation avec l'amélioration de la dépression un mois après un traitement par psilocybine (266), mais cet effet ne persistait pas à un an (267). Dans le contexte du tabac, cet item était corrélé à plusieurs mesures du tabagisme à 6 mois (278).

Dans deux sous-analyses d'une même étude sur la psilocybine et la dépression, le questionnaire de dissolution de l'égo (EDI) montrait une corrélation significative avec l'amélioration des symptômes de rumination (263) et d'évitement expérientiel (264).

Enfin, la seule étude ayant exploré la corrélation entre l'échelle du mysticisme de Hood et l'efficacité thérapeutique concernait le tabagisme et n'a retrouvé aucun résultat significatif (278).

Ainsi, parmi les outils d'évaluation de l'expérience mystique moins usités, l'item unique sur le sens spirituel et le questionnaire de dissolution de l'égo sont ceux qui apparaissent le plus souvent corrélés avec l'efficacité thérapeutique. Le Tableau 3 donne une vue d'ensemble sur les résultats de calcul de corrélation entre la mesure de l'expérience mystique et l'efficacité thérapeutique.

6. Ajustement du lien entre expérience mystique et efficacité sur de potentiels facteurs confondants

Deux études qui montraient une corrélation significative entre le MEQ et l'efficacité thérapeutique sur les troubles psychiatriques associés à une maladie grave ont permis d'effectuer une analyse de corrélation partielle afin d'affiner ces résultats. Après ajustement sur l'intensité globale des symptômes (évalués par l'HRS), la corrélation avec le MEQ restait significative (265,276,277).

Par ailleurs, une étude qui montrait une bonne corrélation entre le MEQ et l'efficacité thérapeutique dans le tabagisme n'a démontré aucune corrélation significative avec l'HRS (278). Ces résultats suggèrent que la dimension mystique est plus spécifiquement liée à l'efficacité thérapeutique que l'intensité globale des effets subjectifs.

7. Corrélation entre les autres aspects subjectifs et l'efficacité thérapeutique

Les insights psychologiques perçus lors de l'expérience psychédélique ont montré une corrélation significative avec l'efficacité thérapeutique dans quatre des cinq études ayant exploré cet aspect. Cette association a été retrouvée dans le cadre de la dépression, tant pour l'amélioration de la sévérité du trouble que pour la réduction des symptômes de rumination et d'évitement, entre un mois et un mois et demi après un traitement par psilocybine (263,264,266,270). Cependant, dans des situations de dépression, à un an de la thérapie, la corrélation persistait dans une étude (270) mais pas dans une autre (267).

De plus, la relaxation durant la session révèle également une corrélation significative dans une étude sur la dépression où le MEQ n'en montre pas (271).

Enfin, un article étudiant le ressenti de « guérisseur intérieur » après une prise de psilocybine dans la dépression a retrouvé une corrélation significative entre ce phénomène et l'efficacité thérapeutique à deux semaines (265). A noter que lorsque cette corrélation était ajustée sur l'intensité globale des effets subjectifs, elle persistait mais dans le cas du score du MEQ, elle perdait en puissance.

En outre, ni l'occurrence d'une expérience pénible, ni le phénomène de percée émotionnelle évalué par l'EBI n'ont montré de corrélation significative avec l'efficacité thérapeutique (263,264,266,267).

Ainsi, parmi les autres aspects subjectifs de l'expérience psychédélique, ce sont les insights psychologiques qui montrent le plus de corrélation à l'efficacité thérapeutique, notamment pour la dépression.

Articles	Indication	Substance et dosage	Indice qualité	Durée du suivi *	Mesure de l'efficacité	Mesure de la dimension mystique	Corrélation significative	Coefficient de corrélation
Garcia-Romeu et al. 2014	Tabagisme	Psilocybine 20 puis 30 mg	F	6 mois	Taux de cotinine	MEQ HMS Signif spirituelle	Oui Non Oui	$r = -0,56$ ($p < 0,05$) $r = -0,35$ ($p > 0,5$) $r = -0,54$ ($p < 0,05$)
Johnson et al. 2016	Tabagisme	Psilocybine 20 puis 30 mg	F	12 mois	Taux de cotinine	MEQ	Oui	$r = -0,55$ ($p = 0,03$)
Barba et al. 2022	Dépression	Psilocybine 25 mg	M	1,5 mois	RRS	EDI	Oui	$r = -0,44$ ($p = 0,014$)
Peill et al. 2024			M	2 semaines	BDI	<i>aucune</i>		
Zeifman et al. 2023			B	1,5 mois	BEAQ	MEQ EDI	Non Oui	$r = -0,30$ ($p=0,107$) $r = -0,48$ ($p = 0,007$)
Davis et al. 2020	Dépression modérée à sévère	Psilocybine 20 puis 30 mg	F	1 mois	GRID-HAMD	MEQ Signif spirituelle	Oui Oui	$r = -0,41$ ($p < 0,05$) $r = -0,57$, ($p < 0,01$)
Gukasyan et al. 2022			B	12 mois	GRID-HAMD	MEQ Signif spirituelle	Non Non	$r = -0,19$ ($p > 0,05$) $r = -0,40$ ($p > 0,05$)
Levin et al. 2024	Dépression modérée à sévère	Psilocybine 20 puis 30 mg	M	1 mois 12 mois	GRID-HAMD	MEQ	Oui Non	$r = -0,45$ ($p=0,03$) $r = -0,31$ ($p > 0,05$)
Back et al. 2024	Dépression résistante	Psilocybine 25 mg	M	1 mois	MADRS	MEQ	Oui	$r = -0,701$ ($p < 0,05$)
Calder et al. 2024	Dépression résistante	LSD 100 à 250 µg et psilocybine 10 à 25 mg	M	1 semaine	MADRS	MEQ	Non	<i>non indiqué</i>
Carhart-Harris et al. 2018	Dépression résistante	Psilocybine 10 puis 25 mg	M	1 mois	QIDS-SR16	USB (11D-ASC)	Oui	$r = -0,49$ ($p = 0,03$)
Palhano-Fontes et al. 2019	Dépression résistante	DMT 25,2 mg/kg	B	1 semaine	HAM-D	MEQ	Non	<i>non indiqué</i>
Aaronson et al. 2023	Dépression résistante dans le trouble bipolaire	Psilocybine 25 mg	F	3 mois	MADRS	OBN (5D-ASC)	Oui	$r = -0,66$ ($p = 0,008$)
Lewis et al. 2024	Dépression associée à un cancer	Psilocybine 25 mg	F	2 semaines	HAM-D	MEQ	Oui	$r = -0,71$ ($p = 0,015$)

Holze et al. 2023	Trouble anxieux ou anxiété importante associée à une maladie menaçant le pronostic vital	LSD 200 µg	B	4 mois	STAI-G	MEQ OBN (5D-ASC)	Oui Oui	$r = -0,62$ ($p = 0,003$) $r = -0,67$ ($p = 0,001$)
Holze et al. 2024								
Griffiths et al. 2016	Trouble anxieux ou dépressif associé au diagnostic de cancer menaçant le pronostic vital	Psilocybine 22 à 30 mg/kg	B	6 mois	GRID-HAMD HAM-A	MEQ	Oui Oui	$r = -0,342$ ($p = 0,048$) $r = -0,332$ ($p = 0,055$)
Ross et al. 2016	Trouble anxieux ou dépressif associé au diagnostic de cancer menaçant le pronostic vital	Psilocybine 21 mg/kg	B	6 semaines	HADS BDI STAI S et STAI T	MEQ	Oui Oui Oui	$r = -0,39$ ($p = 0,04$) $r = -0,49$ ($p = 0,01$) $r = -0,42$ ($p = 0,03$) et $r = -0,39$ ($p = 0,04$)

Tableau 3. Tableau de présentation des résultats de corrélation entre la mesure de l'expérience mystique et l'efficacité thérapeutique

Légendes :

F = faible qualité ; M = qualité moyenne ; B = bonne qualité.

RRS = Ruminative Response Scale ; BDI = Beck depression inventory ; BEAQ = Brief Experiential Avoidance Questionnaire ; GRID-HAMD = GRID Hamilton depression ; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; QIDS-SR16 = Quick Inventory Depressive Syndrome ; HAM-D = Hamilton depression ; STAI-G = State-Trait Anxiety Inventory G form ; HAM-A = Hamilton anxiety ; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale ; STAI S = State-Trait Anxiety Inventory status ; STAI T = State-Trait Anxiety Inventory trait.

MEQ = Mystical experience questionnaire ; HMS = Hood's mysticism scale ; Signif spirituelle = signification spirituelle ; EDI = Ego-dissolution inventory ; EBI = Emotional breakthrough inventory ; USB (11D-ASC) = sous-catégorie « expérience d'unité, expérience spirituelle et état de béatitude » dans le 11 dimensions Altered States of Consciousness ; OBN (5D-ASC) = sous-catégorie « immensité océanique » dans le 5 dimensions Altered States of Consciousness.

* La durée de suivi retenue ici correspond au moment où les mesures ont été utilisées pour calculer cette corrélation.
En gras, les corrélations significatives.

D. Discussion

Pour rappel, cette étude de la portée cherche à investiguer les implications en termes d'efficacité thérapeutique de la dimension mystique d'une expérience psychédélique pour le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. Elle s'appuie sur dix-huit essais cliniques qui étudient l'efficacité d'un psychédélique classique pour traiter un trouble psychiatrique et addictologique, tout en évaluant la corrélation entre des aspects subjectifs de l'expérience et les résultats cliniques.

1. Discussion des résultats

Dans cet échantillon de littérature, la dimension mystique est positivement corrélée à l'efficacité thérapeutique dans une majorité des cas. En effet, à travers les études, on retrouve vingt-huit calculs de corrélation entre une mesure de la dimension mystique et l'efficacité, et parmi eux, vingt sont positivement significatifs. De plus, même pour les résultats non-significatifs, aucun article ne relevait de relation inverse. En outre, cette corrélation reste significative lorsqu'elle est ajustée sur l'intensité globale des effets psychédéliques. Cela souligne la spécificité de la dimension spirituelle parmi tous les aspects de l'expérience. Mises ensemble, ces données suggèrent que l'expérience mystique est un indicateur de l'efficacité thérapeutique des psychédéliques en psychiatrie et addictologie. Cette observation est cohérente avec la revue systématique du Dr Berkovitch qui identifie l'intensité de l'expérience mystique comme le principal facteur prédictif de l'efficacité thérapeutique des psychédéliques dans le même domaine (256). Une revue systématique de 2022 rapporte également une corrélation significative entre l'expérience mystique et l'efficacité thérapeutique (280). Toutefois, cette étude a été publiée dans une revue dont la qualité éditoriale est discutée (*Frontiers in psychiatry*), ce qui limite la fiabilité de ses conclusions.

Certaines tendances de cette relation peuvent être dégagées. Tout d'abord, la corrélation se révèle moins robuste à long terme. En l'occurrence, lors des suivis à un an, les résultats sont rarement significatifs. Ainsi, il semblerait que l'impact d'une expérience mystique sur le pronostic ait tendance à s'atténuer avec le temps. Cela pourrait s'expliquer par l'existence d'autres facteurs prédictifs du maintien de l'efficacité des psychédéliques au long cours. En effet, on peut imaginer que des facteurs intrinsèques à l'individu (par exemple, certains traits de personnalité) ou des facteurs relatifs au protocole de soins (poursuite ou non d'un suivi) puissent avoir plus de poids à distance du traitement. Ensuite, dans cette étude la corrélation entre expérience mystique et efficacité thérapeutique est particulièrement marquée dans le cadre de troubles psychiques associés à une maladie grave menaçant le pronostic vital (268,275–277). Le thème de la mort qu'implique le diagnostic de pathologie menaçant le pronostic vital peut induire

des questionnements existentiels pénibles et participer à un trouble anxiodépressif. De fait, dans ces situations, on peut supposer qu'une expérience spirituelle porteuse de sens soit particulièrement propice à améliorer la santé mentale. Pour ce qui est de la dépression, les résultats vont généralement dans le sens de la significativité, sauf pour certains essais relatifs à la dépression résistante (271,273). On peut supposer que la dépression résistante implique une pathogénèse différente de la dépression et que d'autres facteurs soutiennent l'efficacité thérapeutique des psychédéliques dans ces situations. Dans le domaine de l'addictologie, seul le trouble de l'usage du tabac est représenté dans cet échantillon et les résultats sont ambigus. En effet, la significativité de la corrélation varie en fonction des marqueurs du tabagisme utilisés. En l'occurrence, la relation est significative pour l'amélioration du craving et la diminution du taux de cotinine urinaire (représentant le tabagisme sur les six derniers jours), mais non significative pour la confiance en la capacité à s'abstenir, le taux de monoxyde de carbone expiré (représentant le tabagisme sur les dernières heures) et le tabagisme déclaré (278,279). Si ces résultats soulignent un impact non neutre de l'expérience mystique sur les changements de consommation de tabac, il reste difficile de tirer des conclusions sur la nature concrète de ce lien à ce stade.

La présente revue met en lumière une variété d'outils utilisés pour évaluer la dimension mystique de l'expérience aiguë. Le questionnaire d'expérience mystique (MEQ) est le plus représenté. Sa corrélation aux résultats cliniques suit les tendances générales précédemment exposées (corrélation significativement positive dans dix cas sur quinze). Ayant fait la preuve de sa fiabilité et de sa validité dans le contexte de prise de psychédélique, il permet une exploration approfondie de la dimension mystique à travers plusieurs de ses facettes (voir la description dans la partie I.C.2.). Concernant le questionnaire des états de conscience altérés (ASC), on constate que les sous-catégories relatives au mystique (OBN et USB) coïncident avec les données du MEQ. Cette cohérence avait déjà été observée par le passé (102). Il en va de même pour l'item simple sur le sens spirituel attribué à l'expérience, qui montre une corrélation significative avec l'efficacité thérapeutique. Systématiquement associés au MEQ dans les études qui y ont recours, leurs résultats sont cohérents entre eux. En revanche, l'échelle du mysticisme de Hood (HMS) n'est pas corrélée à l'amélioration clinique dans le seul article qui l'utilise, là où le MEQ l'est. On peut supposer que cet outil, portant sur la vie entière, manque de spécificité pour évaluer l'expérience mystique induite par la prise thérapeutique de psychédélique. Seulement deux articles d'un même essai ont recours à l'inventaire de dissolution de l'égo (EDI). Ceux-ci révèlent une corrélation significative avec le critère de jugement principal, alors même que le résultat pour le MEQ n'est pas significatif. Cela suggère que l'EDI, en se focalisant uniquement sur le phénomène de dissolution de l'égo, pourrait être un outil plus sensible que le MEQ pour prédire les chances de réussite d'une thérapie psychédélique. Toutefois, ces articles évaluent l'amélioration clinique sur des

symptômes particuliers de dépression, à savoir les ruminations et l'évitement. De plus amples recherches sont donc nécessaires pour conclure de son intérêt.

Au-delà des données explicitement relatives au phénomène mystique, d'autres aspects de l'expérience subjective produite par les psychédéliques montrent des tendances pertinentes pour mieux comprendre les mécanismes thérapeutiques sous-jacents. En premier lieu, le fait d'endurer une expérience pénible au cours de la session ne semble pas impacter les résultats cliniques. Ce constat avait déjà été rapporté dans une autre étude (235). Ensuite, les insights psychologiques, qui correspondent à des compréhensions profondes, voire des intuitions, révèlent une bonne corrélation avec l'amélioration de la dépression. Bien que ce ne soit pas toujours un parallèle proposé dans la littérature, ce phénomène peut être assimilé à la dimension mystique. En effet, la qualité noétique (*insightfulness*), ce sentiment de toucher à la vérité profonde, constitue un des éléments de l'expérience mystique selon Stace, et fait partie des catégories du MEQ (92,96). Toutefois, le questionnaire PIQ a pour vocation de cibler des phénomènes psychologiques plus cartésiens que ne le sont les insights sur les schémas cognitivo-comportementaux adaptés et inadaptés (281). Par conséquent, la notion d'insight peut être interprétée de différentes manières et sa catégorisation reste délicate. Néanmoins, dans cette revue comme dans d'autres travaux antérieurs, ce concept est corrélé à des changements positifs (281,282). D'autres aspects de l'expérience psychédélique évalués à de rares occasions dans cet échantillon de littérature pourraient mériter de pousser les recherches. Notamment, l'impression d'un processus d'auto-guérison naturel et inné à l'œuvre, mais également l'état de relaxation ressenti au cours de la séance, indiquent des résultats encourageants (265,271). Il existe probablement un chevauchement entre la notion de guérisseur intérieur et le phénomène mystique. En effet, l'ajustement sur le score du MEQ a atténué l'intensité de la corrélation entre l'impression de guérisseur intérieur et l'amélioration de la dépression. À l'inverse, le phénomène de percée émotionnelle, qui s'apparente à une expérience de catharsis émotionnelle, est resté non significatif (263,264). Ce constat pouvant s'expliquer par la non-pertinence de ce concept, tout comme par un manque de puissance méthodologique, invite à de plus amples explorations.

2. Forces de l'étude

En proposant une exploration approfondie de la corrélation entre divers aspects subjectifs de l'expérience aiguë induite par psychédélique et leur efficacité thérapeutique, cette revue apporte des précisions nouvelles sur la compréhension de ces traitements. Pour rappel, vingt-deux articles ont été exclus pour la raison qu'ils n'évaluaient pas la dimension subjective de l'expérience aiguë ou ne corrêlaient pas cette donnée avec l'efficacité thérapeutique. Ainsi, cet aspect des thérapies psychédéliques apparaît

insuffisamment étudié, à la lumière des conclusions de la présente étude. Cela souligne la pertinence de poursuivre les recherches dans cette voie. De plus, le choix de restreindre l'analyse aux essais cliniques en éliminant les données observationnelles permet de renforcer la robustesse des résultats par le contrôle de certaines variables confondantes.

3. Limites de l'étude

Cette étude de la portée comporte des limites qui doivent être prises en compte pour interpréter ses résultats. Pour commencer, les critères d'inclusion peuvent avoir éliminé des études qui auraient été pertinentes (par exemple, études en accès restreint, autre langue que le français ou l'anglais).

Deuxièmement, bien que le sujet de recherche porte sur le trouble de l'usage de l'alcool, il a été décidé d'élargir le champ à tous les troubles psychiatriques et addictologiques au vu du faible volume de littérature existant. En résultante, la revue n'a identifié aucun article concernant le trouble de l'usage de l'alcool et seulement deux d'addictologie, concernant le tabac. Les similitudes en termes de pathogénèse permettent d'établir des ponts entre ces différents troubles et leur prise en charge, rendant envisageable l'extrapolation des résultats. Toutefois, la problématique de l'alcool implique des processus qui lui sont propres, par la toxicité de la substance mais aussi par ses représentations socioculturelles qui pourraient interagir de manière spécifique avec la dimension spirituelle. Ainsi, des études sur ce thème précis permettront de plus robustes conclusions.

Troisièmement, les études en elles-mêmes présentent un certain nombre de biais. Les tailles d'échantillon réduites limitent la généralisation des résultats. Peu d'articles mentionnent l'ajustement sur des facteurs confondants. Certains d'entre eux, en ajustant sur la valeur de base des résultats thérapeutiques ont limité le biais lié aux différences interindividuelles à l'inclusion. Toutefois cela apparaît insuffisant pour certifier la qualité des données. Sur le plan méthodologique, moins de la moitié sont des essais contrôlés randomisés. Parmi eux, certains protocoles utilisent une substance placebo inactive et d'autres une substance qui produit des effets pouvant être confondus avec ceux des psychédéliques : la niacine qui produit des bouffées de chaleur et une relaxation, le mélange de sulfate de zinc et d'acide citrique qui produit des symptômes digestifs proches de ceux de l'ayahuasca, ou encore une microdose de psilocybine pouvant s'accompagner de légers effets psychédéliques. Cependant, les ressemblances sont maigres et peinent à tromper une patientèle convenablement informée des effets attendus ou ayant déjà fait usage d'une de ces substances. De la même façon, les soignants aguerris en la matière sont rapidement à même de distinguer la substance active du

placebo. Et de fait, dans cette revue, lorsque l'évaluation du maintien de l'aveugle est réalisée, les conclusions sont souvent médiocres. Une exception est faite par le mélange de sulfate de zinc et d'acide citrique qui a pu tromper cinq des quinze patients du groupe placebo, tous naïfs de psychédélique jusque-là. L'impossibilité à maintenir efficacement une mise en aveugle est une constante dans la recherche psychédélique, face à des substances aux effets si particuliers. Cet obstacle nuit aux résultats puisque la connaissance du bras dans lequel se trouve le patient peut influencer la perception de la dimension mystique et de l'efficacité du traitement. Cela pourrait également jouer sur les représentations que le patient se fait du rôle d'une expérience mystique dans les changements cliniques qu'il perçoit. Il apparaît nécessaire d'alimenter la recherche, par des études aussi rigoureuses que possible pour pallier à ce biais quasi-inhérent aux psychédéliques. La prise en compte des attentes des participants concernant la thérapie et l'ajustement des résultats sur cette donnée ou encore la sélection de sujets naïfs de psychédéliques permettraient de diminuer les biais consécutifs à la rupture de mise en aveugle.

Quatrièmement, on constate une hétérogénéité concernant les outils d'évaluation de l'expérience subjective. Si le questionnaire d'expérience mystique est fréquemment utilisé, certains aspects tels que la dissolution de l'égo, les insights psychologiques ou les expériences pénibles manquent de sujets de comparaison. De plus, il n'est pas impossible que d'autres dimensions relatives à la spiritualité puissent impacter le pronostic d'un trouble de l'usage de l'alcool. Par exemple, le domaine des valeurs personnelles constitue une importante motivation au changement importante pour de nombreux patients présentant ce trouble. Cette observation est issue de l'expérience clinique de l'auteure en tant qu'interne en service d'addictologie. Ainsi, on peut envisager un outil permettant d'évaluer la place prise par de telles considérations au cours de l'expérience psychédélique et l'importance que l'individu leur attribue.

Cinquièmement, la sélection des participants aux études est peu explicite dans ces études. On peut supposer que les individus prêts à participer à un protocole innovant sur les psychédéliques ne soient pas tout à fait représentatifs de la population générale. Cela limiterait la généralisation des conclusions. De plus, un potentiel attrait pour ces substances pourrait induire une surestimation des bénéfices produits.

Enfin, cette étude de la portée ne s'est pas penchée sur les aspects matériels du déroulement des séances de psychédéliques (*setting*) ni sur le contenu des rencontres psychothérapeutiques pré et post-séance de prise (*set* et intégration). Ce choix a été fait par souci de clarté et d'intelligibilité, afin de ne pas alourdir l'analyse et de rester centré sur la corrélation entre le phénomène mystique et l'efficacité thérapeutique. Néanmoins, certains éléments du *set and setting*, comme l'élaboration d'une intention à consonnance spirituelle ou la présence de musique spécifique, pourraient interagir avec la dimension

mystique. D'autre part, à la suite de la séance, on peut imaginer que certaines pratiques psychothérapeutiques qui intégreraient la question spirituelle permettent de maintenir les bénéfices à plus long terme. Ces considérations représentent des enjeux non négligeables de la thérapie psychédélique et mériteraient des approfondissements dans les recherches à venir.

E. Conclusion

Cette étude de la portée indique une bonne corrélation entre l'expérience mystique induite par la prise de psychédélifique et l'amélioration clinique de troubles psychiatriques et addictologiques à court et moyen terme. Ainsi, l'expérience mystique peut être envisagée comme un facteur prédictif de l'efficacité de ces thérapies. Si les articles sur les psychédéliques fleurissent depuis quelques années, les essais robustes restent rares et la dimension subjective de l'expérience n'est pas toujours abordée. Cette revue, comme d'autres travaux antérieurs, souligne la pertinence d'approfondir l'exploration de ces phénomènes subjectifs aigus, que ce soit par la généralisation de leur investigation dans la recherche psychédélifique ou par la création de nouvelles échelles précises et innovantes. D'autre part, il apparaît indispensable de produire des essais à la méthodologie rigoureuse pour pallier au manque de placebo efficace. Concernant le trouble de l'usage de l'alcool, il ressort un besoin urgent de développer la recherche psychédélifique, en raison de la perte de chance potentielle si l'efficacité se confirmait.

La corrélation qui se dessine entre l'expérience mystique et l'amélioration clinique amène certains chercheurs à présenter ce phénomène comme un médiateur de la guérison (283). Ainsi, pour le Dr Yaden, les effets subjectifs des psychédéliques seraient nécessaires à leur efficacité. Toutefois, la preuve d'une corrélation ne doit pas être confondue avec celle de causalité. Une autre catégorie de spécialistes du sujet souligne cette différence. Parmi eux, le Dr Olson affirme que « ces expériences peuvent contribuer aux réponses thérapeutiques, mais elles ne sont peut-être pas nécessaires » (284). Dans son article sur le sujet, il relève les inconvénients qu'impliquent les effets subjectifs des psychédéliques, qu'il présente comme des effets indésirables, et propose d'élaborer des molécules qui en seraient dépourvues. Ainsi, Olson met en avant la charge financière et logistique que nécessite l'accompagnement médical de telles expériences (présence d'un soignant en un pour un pendant les six à dix heures de session psychédélifique). Il avance également que la probabilité d'endurer une détresse psychique au cours de la séance pourrait représenter un frein pour certains patients. Enfin, il rappelle la nécessité, en l'état actuel des connaissances, d'exclure de ces protocoles les individus ayant un antécédent familial ou personnel de trouble psychotique. Selon lui, toutes ces précautions nuisent à la généralisation de l'usage des psychédéliques en pratique clinique et pourraient être évitées par la suppression des effets subjectifs. L'idée de créer un agent similaire à la kétamine sans ses effets dissociant est également soutenue par d'autres chercheurs (285). Concernant la corrélation entre expérience mystique et efficacité thérapeutique, Olson propose une explication différente de Yaden. Il suggère que les phénomènes de dissolution de l'égo ou d'unité pourraient simplement être de bons marqueurs de l'activation des récepteurs 5-HT_{2A}, plus spécifiques que les autres effets subjectifs (tels que les distorsions visuelles ou les perceptions somesthésiques). En d'autres termes, selon cette théorie, ce serait principalement la voie sérotoninergique qui induirait

l'amélioration clinique et son activation entraînerait comme effet secondaire le sentiment du mystique. De cette façon, l'expérience mystique représenterait un simple indicateur que le traitement a atteint ses voies d'action.

Ainsi, on voit s'opposer deux conceptions divergentes de la thérapie psychédélique. Une première vision intégrative inclut la dimension phénoménologique en s'appuyant sur les ressentis individuels qui associent souvent l'expérience psychédélique à l'une des plus porteuses de sens d'une existence. Cette appréciation holistique intègre également les apports de la sociologie et de l'ethnographie qui soulignent la forte interdépendance entre substances psychédéliques, spiritualité et guérison. En parallèle, une vision plus matérialiste qui s'appuie sur les connaissances neurobiologiques considère les psychédéliques de la même manière que tout autre traitement psychotrope dont les effets subjectifs aigus devraient être supprimés. Au stade actuel de la recherche, il n'est pas possible de trancher entre ces deux courants. Yaden et Olson s'accordent à penser qu'en administrant ces substances en situation d'anesthésie générale pour se dispenser des effets subjectifs aigus, et en étudiant leurs effets thérapeutiques dans ces conditions, il serait possible de statuer sur ce point (283,284). À notre connaissance, il n'existe aucune étude de la sorte pour les psychédéliques classiques.

Afin d'éclairer la réflexion sur l'intérêt de l'expérience mystique dans les thérapies psychédéliques, il apparaît judicieux d'aborder les mécanismes d'action sous-tendant ces deux voies présumées.

V. Les mécanismes biopsychosociaux sous-jacents

À ce jour, l'exploration pharmacologique et psychologique des psychédéliques en est encore à ses débuts. Il n'existe pas de théorie unique et parfaitement robuste sur le plan scientifique expliquant le mode d'action de ces traitements. Les découvertes récentes en neurochimie et neuroimagerie permettent de formuler des hypothèses sur le fonctionnement pharmacologique. L'implication thérapeutique de l'expérience mystique sera abordée par les regards de la psychologie, la sociologie et la philosophie.

A. Des mécanismes neurologiques à la psychothérapie

Les psychédéliques classiques sont des molécules complexes aux actions neuropharmacologiques nombreuses. Comme l'illustre la Figure 9, ceux-ci sont capables de se lier de multiples récepteurs. De plus, d'une substance à l'autre, le profil d'affinité aux différents neurorécepteurs varie. Sur le plan fonctionnel, la neuroimagerie moderne révèle des effets puissants et multiples. La compréhension de ces mécanismes permet d'envisager des voies d'explication de l'effet anti-addictif de ces traitements et aiguillonne la prise en charge à proposer dans ce contexte.

1. Effet agoniste sérotoninergique

La sérotonine est une monoamine jouant le rôle de neurotransmetteur au niveau cérébral. C'est en se liant à ses différents récepteurs qu'elle exerce ses fonctions. Le système sérotoninergique, impliqué dans la régulation de l'humeur et défaillant dans la dépression, est ciblé par la classe des antidépresseurs recommandés en première intention dans la dépression, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ceux-ci, en empêchant la dégradation de la sérotonine, augmentent sa concentration dans l'espace intra synaptique. Administrées quotidiennement, des molécules telles que la sertraline ou la paroxétine, conduisent à une élévation du taux intra synaptique de sérotonine qui s'accompagne, après deux semaines de traitement, d'une amélioration thymique.

Les psychédéliques classiques présentent une structure moléculaire proche de celle de la sérotonine. De fait, ce sont des agonistes de plusieurs récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT) de la sérotonine, et notamment des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} et 5-HT_{2B}. Ainsi, ils ont la capacité de se fixer à eux et de les stimuler, comme le ferait la sérotonine (6,29,30,286,287). Il semblerait que ce soit plus spécifiquement l'action agoniste du récepteur 5-HT_{2A} qui soit la médiatrice de l'effet subjectif psychédélique. En effet, il a été démontré que lorsque ce récepteur est bloqué par un antagoniste sélectif, la

kétansérine, les effets subjectifs habituellement observés lors de l'intoxication aiguë sont supprimés (287,288). L'action des psychédéliques au niveau du système sérotoninergique diffère de celui des ISRS. En effet, ceux-ci vont directement stimuler les récepteurs (6). Cette différence pourrait expliquer leur efficacité rapide et prolongée, après une administration unique (57,60–62). A ceci s'ajoute, dans le cas de l'ayahuasca, le rôle de la tétrahydroharmine. Cet alcaloïde provient de la liane *Banisteriopsis caapi*, un des composants non psychédéliques de la décoction. Il s'avère que celui-ci est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (289).

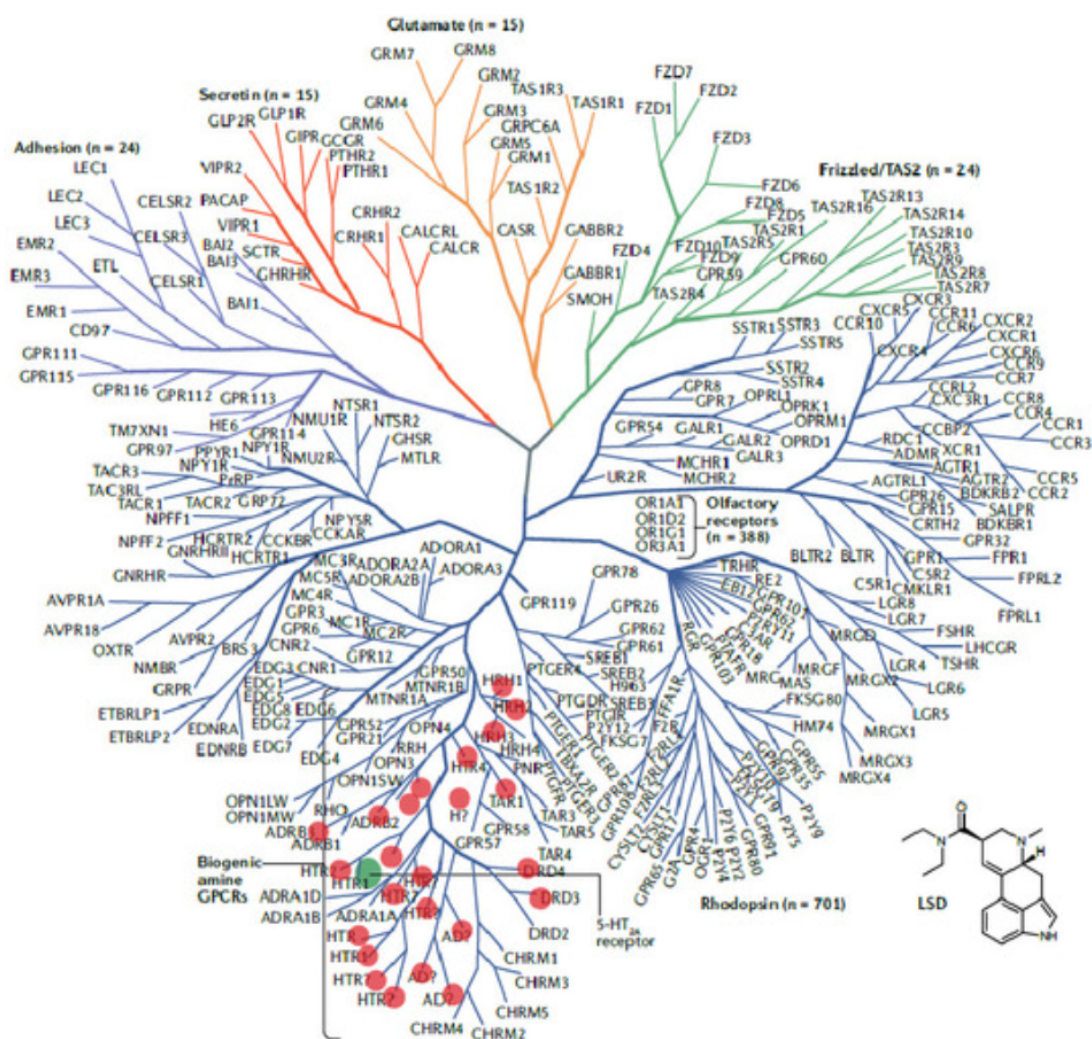


Figure 9. Profil d'affinité du LSD. Source : McClure-Begley et Roth, 2022, Nat Rev Drug Discov (19)³.

³ Chaque extrémité représente une liaison potentielle avec un récepteur différent.

L'effet antidépresseur par agonisme du système sérotoninergique n'est pas dénué d'intérêt dans la question de l'alcool. Tout d'abord, la co-occurrence de ces troubles est courante, estimée entre 13 et 16%. Un individu présentant un trouble de l'usage de l'alcool présenterait quatre fois plus de risque que la population générale de souffrir également de troubles de l'humeur et deux fois et demie de développer des troubles anxieux (121,259). De surcroît, certains symptômes de ces maladies se chevauchent : pessimisme, baisse de la motivation, mauvaise régulation émotionnelle, faible estime de soi, ralentissement, difficulté de concentration et d'attention. Ces manifestations diminuent l'implication du patient dans ses soins et freinent son rétablissement. En addictologie, il est établi que les états affectifs négatifs sont un facteur de risque de rechute (290). Ainsi, le taux de rechute à quatre mois s'élève à deux tiers s'il persiste des symptômes dépressifs à la sortie d'hospitalisation (291). De plus, l'intérêt d'une prise en charge conjointe des deux troubles a été souligné par la preuve que l'adjonction de sertraline et de naltrexone permettait une amélioration significativement plus forte des deux troubles que lorsqu'une seule molécule était prescrite (292).

Au total, influencer sur les symptômes dépressifs dans le cadre du trouble de l'usage de l'alcool permet d'améliorer le pronostic des patients comorbides mais également de renforcer la résilience et la capacité à investir les soins. Ainsi, on peut supposer que l'effet sérotoninergique connu pour améliorer les symptômes dépressifs participe à l'efficacité des psychédéliques pour améliorer un problème d'alcool. Par cette voie, les psychédéliques pourraient aider les individus souffrant d'un trouble de l'usage de l'alcool à atteindre un état émotionnel plus stable et donc plus propice à un travail personnel sur leur addiction.

2. Modulation de circuits neuronaux affectés

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle, en mesurant in vivo l'activité électrique des aires cérébrales, permet d'étudier l'intensité de la connectivité des différents circuits neuronaux. Grossièrement, plus la connectivité fonctionnelle d'un circuit est marquée, plus celui-ci est actif. En comparant les imageries d'individus traités par psilocybine ou LSD versus placebo, on constate que le fonctionnement cérébral est profondément modifié. La hiérarchisation de l'activité entre les différents circuits neuronaux est changée, certains réseaux voyant leur connectivité s'amplifier quand d'autres s'affaiblissent.

a. Le réseau de mode par défaut

Le réseau de mode par défaut (DMN pour Default Mode Network) relie les régions cérébrales associées au fonctionnement cognitif de repos éveillé. Il est actif lorsque le sujet est au repos, laissant son esprit vagabonder, non focalisé sur l'extérieur. Il implique principalement le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur, le précuneus et le gyrus angulaire (293). On sait aujourd'hui que la perturbation du réseau de mode par défaut est impliquée dans plusieurs troubles psychiques. Dans la dépression, son activité est augmentée et associée aux symptômes tels que les ruminations dépressives ou la dérive attentionnelle (294,295). De la même façon, dans le trouble de l'usage de l'alcool, on observe une hyper connectivité de ce réseau (296,297). Plus cette hyperactivité est marquée, plus la dépendance est forte (298). A ce jour, il n'a pas été clairement établi si le surengagement du mode par défaut dans ces pathologies était cause ou conséquence du trouble.

L'imagerie fonctionnelle révèle que les psychédéliques classiques diminuent l'activité du réseau de mode par défaut, en termes d'activité électrique et de flux sanguin (299,300). Plus précisément dans un contexte de dépression, au moment des effets aigus des psychédéliques, le fonctionnement du réseau est nettement atténué. Puis, à vingt-quatre heures de l'administration, il retrouve une activité de base, et non plus majorée, comme c'était le cas en pré-traitement chez les patients déprimés (57). Ce phénomène est semblable à celui observé lors du traitement de la dépression par l'électroconvulsivothérapie, où l'on constate les mêmes variations d'activité du réseau de mode par défaut (301). Cette similitude invite à penser la thérapie psychédélique comme un moyen de « réinitialiser » un fonctionnement cérébral altéré.

Par ailleurs, le réseau de mode par défaut est associé à l'autoréflexion, c'est-à-dire à la conscience de soi, et à l'identité en général (302). On peut donc penser qu'il est impliqué dans le phénomène subjectif de la dissolution de l'égo, fréquemment rapporté lors d'une expérience psychédélique.

b. Le système préfrontal

Le système de récompense dépendant du striatum a pour fonction de renforcer les comportements procurant du plaisir. Face à des stimuli qui rappellent une source de plaisir connue, ce système produit une réponse automatique qui conduit vers sa satisfaction. Il est usuellement contrebalancé par les structures préfrontales. Celles-ci, en charge du contrôle cognitif, permettent d'inhiber certains comportements impulsifs en leur opposant un raisonnement logique (par exemple, rappel des préjudices encourus par le comportement). Avec le développement du trouble de l'usage de l'alcool et par

des mécanismes de neuro-adaptations successifs, l'équilibre entre ces deux systèmes est perturbé. Le système de récompense dépendant du striatum apparaît suractivé par tous les stimuli liés à l'alcool. Cela a pour conséquence de favoriser le craving et la tendance à s'approcher automatiquement des signaux de l'alcool. Parallèlement, la neurotoxicité propre de l'alcool altère préférentiellement le cortex préfrontal. La capacité de restriction et d'adaptation flexible s'en voient donc impactées (303,304). Ainsi, le remaniement de l'activité dans ces systèmes en interaction conduit au renforcement du comportement de consommation. Un autre agent important de cet équilibre est le récepteur métabotrope du glutamate de type 2, le récepteur mGluR2. Particulièrement abondants dans les circuits neuronaux qui relient le cortex préfrontal au striatum, il participe à réguler le craving, la rechute et la flexibilité cognitive (305–308). À long terme, l'exposition à l'alcool est associée à une réduction de l'expression et une altération du fonctionnement de mGluR2 (309,310).

Sur modèle animal, les psychédéliques ont montré une capacité à rétablir l'expression du récepteur du glutamate mGluR2. Cette action, médiée par la stimulation du récepteur de la sérotonine 5HT2A, est associée à une diminution des comportements de recherche d'alcool chez le rat (311–313). De cette façon, les psychédéliques pourraient restaurer la fonction du système préfrontal et son action régulatrice du système de récompense (193).

c. Les centres de régulation émotionnelle

Les systèmes corrélés aux processus émotionnels sont sujets à d'abondantes modifications. Par exemple, l'activité entre le cortex cingulaire antérieur et l'hippocampe sont majorées (314). Ce réseau participe à la régulation émotionnelle, à la gestion du stress et à la prise de décisions adaptatives. De la même façon, l'activité entre le cortex cingulaire antérieur et l'insula sont augmentées (300,315). Ceux-ci sont notamment impliqués dans la reconnaissance des émotions et leur régulation. De plus, la prise de psilocybine induit une atténuation de la réactivité de l'amygdale aux stimuli négatifs ou neutres. Cet effet est corrélé à l'amélioration de l'humeur au décours (316,317). Une diminution de la réponse amygdalienne aux facteurs de stress peut laisser envisager une plus grande tolérance aux événements de vie négatifs, c'est-à-dire une plus grande résilience face à l'adversité. Ces observations suggèrent un impact favorable des psychédéliques sur la gestion émotionnelle.

d. Des changements persistants

Les changements de connectivité induits par les psychédéliques semblent persister au-delà des effets aigus. C'est ce que suggèrent des études préliminaires de faible ampleur qui montrent un maintien de certaines modifications de l'activité cérébrale à une semaine et un mois. Cela concerne notamment l'atténuation du réseau de contrôle exécutif, la modulation de la réponse amygdalienne aux stimuli affectifs ou encore la majoration de la réponse préfrontale aux stimuli conflictuels (et donc la capacité à gérer un conflit de manière réfléchie plutôt qu'impulsive) (318,319).

Au total, en modulant l'activité de plusieurs réseaux neuronaux affectés dans la problématique alcoolique, les psychédéliques pourraient rétablir des fonctions cognitives cruciales pour la rémission du trouble. Mises ensemble, la réduction de fonctionnements automatiques, l'amplification des capacités d'adaptation flexible et d'inhibition et l'amélioration de la gestion émotionnelle peuvent favoriser la suppression d'un comportement addictif néfaste.

3. Promotion de la plasticité cérébrale

Le cerveau humain est un système dynamique en perpétuelle reconfiguration par un processus appelé neuroplasticité. La neurogénèse (c'est-à-dire la création de nouvelles cellules neuronales) a lieu tout au long de la vie par le biais des apprentissages, dans le but de s'adapter à un environnement en constante évolution. Continuellement des connexions neuronales se créent, d'autres se défont, et c'est tout le système qui se réorganise en permanence. Toutefois, cette capacité à se régénérer n'est pas toujours aussi performante. C'est durant l'embryogénèse, l'enfance et l'adolescence, que la neuroplasticité est la plus active. Au cours de la vie, le cerveau adulte voit sa malléabilité s'essouffler progressivement. Les apprentissages deviennent plus laborieux et les habitudes difficiles à changer (320). La notion de neuroplasticité est particulièrement importante dans le domaine de la psychiatrie, en ce qu'elle a trait au changement. En effet, dans des états psychiques pathologiques, des schémas cognitivo-comportementaux néfastes peuvent s'être installés de façon durable. Favoriser la neuroplasticité pourrait aider l'individu à sortir de certaines habitudes nocives et à mettre en place de nouvelles stratégies vers la guérison.

a. Les psychoplastogènes

Un des médiateurs majeurs de la neuroplasticité est le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF pour *brain-derived neurotrophic factor*). Ce facteur de croissance remplit de nombreuses fonctions essentielles dans le système nerveux central. Il participe notamment à la maturation des neurones, à la formation des synapses et à leur plasticité, c'est-à-dire, leur capacité à évoluer. Le facteur BDNF est affecté dans certaines pathologies psychiatriques dont la dépression et le trouble de l'usage de l'alcool (321,322). Des études récentes indiquent que la production du facteur BDNF dépendrait de l'activité des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{2A} (323).

Les psychoplastogènes (du grec *psyché* (esprit), *plasto* (modelé) et *gen* (produire)) sont des molécules capable de stimuler rapidement la neuroplasticité (324). C'est le cas des antidépresseurs traditionnels, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et les tricycliques (325). Lors du traitement de la dépression par ISRS, on remarque une augmentation du facteur BDNF qui coïncide avec le début des effets thérapeutiques, c'est-à-dire 2 semaines après le début du traitement (322). De fait, la piste du rôle de médiateur du facteur BDNF dans l'efficacité des antidépresseurs est aujourd'hui en cours d'exploration (325). En effet, en favorisant la croissance de neurones régulateurs de l'humeur du cortex préfrontal, ce facteur soutiendrait les changements neuroplastiques responsables de l'amélioration des symptômes dépressifs. De façon similaire, la kétamine, une molécule régulièrement apparentée aux psychédéliques qui a fait les preuves de sa faculté antidépressive, a elle-aussi pour caractéristique de stimuler la production de BDNF (322). Sur modèle animal, cette substance dissociative a révélé stimuler la croissance des dendrites et la formation des synapses préfrontales vingt-quatre heures après son administration (326). Ainsi, la kétamine semble améliorer la plasticité cérébrale de façon similaire aux antidépresseurs classiques, mais à la différence que les changements sont obtenus immédiatement après une administration unique.

b. Le potentiel psychoplastogène des psychédéliques

Le potentiel psychoplastogène des psychédéliques est actuellement en cours d'exploration. In vitro, le LSD et la psilocybine montrent une forte affinité pour le récepteur du BDNF, mille fois supérieure que celle des antidépresseurs classiques (327). Chez le rat, les psychédéliques favorisent l'expression du facteur BDNF par la stimulation des récepteurs 5-HT_{2A}, amplifiant la croissance des cellules neuronales et synaptiques (46,322,328). Par ailleurs, dans le cas de l'ayahuasca, l'harmine démontre une action semblable. Cet alcaloïde présent dans la liane *B. caapi* (un des composants non psychédéliques de la décoction) a montré sur modèle animal une capacité à élever le

taux du BDNF (329). Chez l'homme, les données sont moins complètes. La mesure du taux périphérique du facteur BDNF suite à l'administration de psychédélique révèle tantôt une élévation, tantôt une absence de changement (46). Ces résultats divergents pourraient être dus aux limites du BDNF périphérique en tant que biomarqueur de la neuroplasticité. En effet, il est possible que les psychédéliques agissent sur le BDNF cérébral sans modifier son taux périphérique.

D'autre part, dans le cas particulier de la DMT, celle-ci a également une fonction agoniste du récepteur sigma-1. Cette protéine chaperonne principalement exprimée dans le système nerveux central est impliquée dans la neuroprotection et la neurogénèse. Certains antidépresseurs, comme la sertraline et la fluvoxamine, ont eux aussi une forte affinité pour ce récepteur. Des recherches sur les modèles animaux de la dépression explorent la valence antidépressive des ligands au récepteur sigma-1(330,331).

Ainsi, les résultats in vivo et chez l'animal laissent penser que les psychédéliques seraient capables de stimuler la production du facteur de croissance BDNF. Leur impact reconnu sur les récepteurs 5HT2-A de la sérotonine, eux-mêmes impliqués dans la production de BDNF, renforce cette hypothèse. Dès lors, on peut envisager les psychédéliques comme des substances psychoplastogènes, capables de promouvoir rapidement et de manière prolongée la neuroplasticité.

c. Élargissement de la dynamique fonctionnelle cérébrale

Certaines données issues de l'imagerie fonctionnelle apportent des précisions. Il s'avère que les effets aigus des psychédéliques, coïncident avec un accroissement de la diversité des motifs de connectivité, c'est-à-dire une entropie accrue dans le comportement dynamique du cerveau (314). L'entropie est un phénomène physique qui correspond au niveau de désordre ou à la distribution des états possibles d'un système. Transposée dans le domaine des neurosciences, l'entropie mesurée par IRM fonctionnelle BOLD quantifie le nombre de motifs d'activité neuronale auquel le cerveau a accès à un moment donné. A noter que le niveau d'entropie cérébrale serait, selon certaines études en neuroimagerie, positivement corrélé au niveau de conscience (332). Ainsi, la prise de psychédélique s'accompagne d'une majoration de l'entropie cérébrale. C'est-à-dire que le cerveau explore une plus grande diversité de configurations fonctionnelles à vitesse accrue. Cela reflète une augmentation de la variabilité et de la flexibilité des états du cerveau, un indicateur de plasticité fonctionnelle.

L'augmentation de l'entropie est associée au niveau de connectivité cérébrale globale. A un mois de l'administration de psilocybine, il a été montré la persistance d'une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle (319). Aussi l'activité cérébrale semble être durablement stimulée par une prise unique de psychédélique.

Au total, les résultats in vivo et chez l'animal laissent penser que les psychédéliques seraient capables de stimuler la production du facteur de croissance BDNF. Leur impact reconnu sur les récepteurs 5HT2-A de la sérotonine, eux-mêmes impliqués dans la production de BDNF, renforce cette hypothèse. D'autre part, l'élargissement du répertoire des états dynamiques du cerveau et l'accroissement de sa connectivité fonctionnelle globale sont deux modifications de la dynamique cérébrale qui vont dans le sens d'une neuroplasticité majorée. Mises ensemble, ces données soutiennent l'hypothèse de la capacité psychoplastogène rapide et durable des psychédéliques. Cette faculté, si elle est effectivement prouvée dans les recherches à venir, représenterait un atout majeur pour un travail psychothérapeutique. En effet, en stimulant la neuroplasticité, on favorise la création de nouveaux schémas cognitifs, renforçant ainsi les capacités adaptatives naturelles du cerveau. Dans le cadre d'une psychothérapie, cela pourrait ouvrir le patient à de nouvelles compréhensions sur son fonctionnement, ses motivations profondes et ses limites personnelles. De plus, ce phénomène pourrait participer à la résolution de problèmes en permettant à l'individu d'élaborer de nouvelles stratégies adaptatives. Enfin, les capacités d'apprentissage accrues pourraient soutenir des changements comportementaux concrets chez des patients enlisés dans des habitudes addictives anciennes. C'est sur ce principe que s'appuie l'intervention Psychothérapie assistée par psychédélifique (PAP) conduite par l'équipe ambulatoire d'addictologie des hôpitaux universitaires de Genève (42). Celle-ci s'adresse aux patients souffrant d'un trouble psychiatrique ou addictologique résistant aux traitements considérés comme scientifiquement avérés. Conçue comme « une intervention de psychothérapie brève vouée à la relance de la psychothérapie ordinaire », elle permettrait « une restructuration des schémas cognitifs et émotionnels préexistants » (42). Ainsi, les psychédéliques pourraient offrir une fenêtre d'opportunité de travail psychothérapeutique, dont la durée reste à définir. Ces concepts sont d'autant plus pertinents dans le cadre du trouble de l'usage de l'alcool, où la neurotoxicité directe de cette substance accroît les difficultés d'apprentissage.

En conclusion, malgré un matériel scientifique encore peu fourni et des phénomènes à l'œuvre particulièrement complexes, les premiers constats apportés par les neurosciences nous permettent d'élaborer des hypothèses sur le fonctionnement thérapeutique des psychédéliques. D'une part, en ciblant préférentiellement des récepteurs et circuits cérébraux spécifiquement atteints dans le trouble de l'usage de l'alcool et la dépression, ils pourraient restaurer des fonctions essentielles au rétablissement. D'autre part, en favorisant la plasticité cérébrale et les facultés adaptatives, ils pourraient offrir une fenêtre d'opportunité pour des changements cognitifs et comportementaux.

B. L'expérience mystique : une expérience transformatrice

Si l'étude de la portée présentée en partie IV met en évidence un lien entre la dimension spirituelle de l'expérience subjective et l'efficacité des psychédéliques, la nature de ce lien (causal ou association fortuite) reste inconnu. Par un abord phénoménologique et intégratif, des chercheurs tels que les Dr Yaden et Griffiths soutiennent l'idée que l'expérience mystique constitue un vecteur de guérison (283). Toutefois, la façon dont ce phénomène pourrait agir sur le trouble psychique en général et le trouble de l'usage de l'alcool en particulier est peu abordé. Ici, nous proposons l'exploration de différentes hypothèses pouvant expliquer le potentiel rôle thérapeutique de l'expérience spirituelle induite par les psychédéliques.

Ce sujet relevant du subjectif, voire de l'existentiel, la réflexion s'appuie entre autres sur des lectures hors domaine médical, relatives à la philosophie, la spiritualité et la psychologie. Les ouvrages *L'Odyssée du sacré* du sociologue français Frédéric Lenoir (333) et *Addiction et spiritualité* de l'addictologue suisse Jacques Besson (334) ont nourri ces réflexions, ainsi que des témoignages de patients ayant bénéficié de psychothérapie assistée par psychédéliques. Issus d'analyses qualitatives ou d'études de cas, il s'agit d'entretiens réalisés à distance d'administration de psilocybine dans des contextes d'essai randomisés en double aveugle dans le trouble de l'usage de l'alcool (335–337) et dans le trouble de l'usage du tabac (338). Ces témoignages apportent des éléments qualitatifs sur le contenu subjectif de l'expérience psychédélique, sur la signification que les patients lui attribuent et sur la manière dont ils l'intègrent à leur démarche de soin. Le choix d'élargir cette exploration à un autre trouble addictif que celui relatif à l'alcool tient de la faible quantité de littérature dans ce domaine et des ponts qui peuvent être établis entre les mécanismes de ces différents troubles. Pour rester au plus près du sujet, au sein du discours des patients, seules les thématiques liées à la spiritualité ont été intégrées.

1. Assouvir le besoin de sens et apaiser les angoisses existentielles

Comme le synthétise Lenoir dans *L'Odyssée du sacré*, les neurosciences et les sciences sociales convergent à voir dans l'homme un être intrinsèquement spirituel (333). Le poids des questions religieuses dans les différentes histoires de l'humanité témoigne de leur importance, au niveau sociétal et individuel. De plus, on sait aujourd'hui que le fonctionnement cérébral humain est particulièrement propice aux activités ayant attrait à la spiritualité. Certains penseurs vont même jusqu'à présenter la spiritualité comme un facteur majeur de l'équilibre psychologique de l'homme, en répondant à son besoin de sens.

a. La spiritualité, donner du sens pour apaiser l'angoisse existentielle

Selon le neurobiologiste et écrivain français contemporain Sébastien Bohler, pour se sentir en sécurité, l'homme a besoin de s'assurer qu'il contrôle son environnement (339). Lorsqu'il a l'impression que ce n'est pas le cas, l'angoisse de l'incertitude s'active et il ressent une détresse d'intensité variable. Pourtant, depuis le début de l'histoire de l'humanité, de nombreux paramètres de son environnement restent en dehors du contrôle de l'homme. D'après Bohler, la religion, en proposant une vision stable et cohérente de la réalité, ainsi que des moyens de la contrôler, permettrait de diminuer l'incertitude et ainsi, apaiser une angoisse profonde. L'être humain aurait donc recours au sens pour pallier au sentiment d'impuissance face à son environnement. La spiritualité peut ainsi être vue comme un moyen de répondre au besoin de sens.

Le neuropsychiatre viennois Viktor Frankl, penseur de la psychologie existentielle, décrit lui aussi, dans les années quarante, une « volonté de sens ». Pour avoir refusé de participer à l'euthanasie des malades mentaux ordonnée par l'autorité nazie autrichienne, et en raison de son origine juive, il est déporté en camps de concentration. Là, il observe les mécanismes de survie psychique mis en œuvre par les détenus, et notamment le recours à « une vie intérieure qui leur laissait une place pour garder l'espoir et questionner le sens » (340). Survivant des camps, Frankl théorise le besoin spirituel de l'homme : une volonté de sens pouvant mener, si elle n'est pas assouvie, vers un « vide existentiel ». Dans le courant de la psychanalyse, il affirme l'existence d'un inconscient spirituel. Le refoulement spirituel conduirait, selon lui, à des « névroses de civilisation » dont les symptômes sont la dépression, l'agressivité et l'addiction (341).

D'après Lenoir, dans notre société moderne, la science laisse peu de place à la religion et la spiritualité (333). En effet, les connaissances scientifiques, telles que la découverte de l'évolution des espèces, sont difficilement accordables avec l'idée d'un dieu créateur. La compréhension des lois de la nature permet aujourd'hui de répondre à de nombreuses questions relatives à la survie matérielle (prédiction météorologique, prévention et guérison des maladies) mais ouvre à de nouvelles incertitudes sur le plan existentiel. C'est ce que souligne Bohler : « La réduction d'incertitude concernant l'ordre matériel des choses que nous a offert la science se double d'une explosion d'incertitudes sur le plan humain » (339). Selon lui, le monde fonctionnant aujourd'hui sur un mode hyperconnecté et mondialisé, a gagné en confort matériel mais perdu en stabilité. La multitude de choix et l'accélération du rythme de vie auxquels est soumis le cerveau humain diminue le sentiment de contrôle et augmente les effets de l'incertitude. Cette incertitude sur le monde devient une incertitude envers soi et ses propres capacités à s'adapter (333).

A l'inverse des philosophies dualistes qui admettent l'existence de deux substances distinctes, l'esprit et la matière, la pensée occidentale moderne penche en faveur de la doctrine matérialiste pour laquelle seul ce qui est observable par la science existe. En découle, dans nos sociétés, une réduction de la place attribuée à la religiosité dans la vie psychique des individus. Pour autant, de nombreuses données laissent à penser qu'une pratique spirituelle soutient la santé mentale. En effet, plusieurs revues systématiques récentes soulignent qu'un engagement religieux plus important est associé à un meilleur pronostic psychiatrique, avec notamment une réduction de la dépression, des idées et comportements suicidaires, ainsi qu'à une amélioration des troubles de l'usage de substances (342–344). Chez les adultes sans comorbidité psychiatrique, la religiosité est associée à une meilleure qualité de vie dans de multiples domaines, dont la psychologie et les relations sociales (345). Les composantes de la spiritualité qui influent le plus sur la qualité de vie sont l'optimisme, la paix intérieure, l'impression de contrôle élevé ou encore l'espoir. Ainsi, nous pouvons envisager la pratique spirituelle comme une source de résilience qui permet de faire face aux difficultés de l'existence, telles que les troubles psychiques et psychiatriques.

Que ce soit pour expliquer les phénomènes physiques qui l'entourent ou la raison de son existence, l'homme a recours à la spiritualité. Celle-ci en donnant du sens, diminue l'incertitude et comble les angoisses existentielles. De cette façon, l'engagement dans une voie spirituelle s'accompagne de meilleurs pronostics sur le plan de la santé mentale. Dans cette équation, on pourrait penser l'expérience mystique produite par la prise de psychédélique comme une porte d'entrée dans la spiritualité.

b. L'expérience psychédélique comme conversion religieuse

Au début du XX^{ème} siècle, le docteur en psychologie et philosophie William James théorise le phénomène « conversion religieuse » (90). Il s'agit d'un changement soudain dans la pratique religieuse qui, selon James, s'accompagne de modifications profondes des comportements et des habitudes pouvant prendre la forme d'une abstinence immédiate en alcool chez un buveur. Plus récemment William R. Miller, professeur de psychologie et psychiatrie, utilise l'expression de « changement quantique » à l'issue d'une expérience religieuse ou spirituelle (346). Il décrit une transformation « soudaine, spectaculaire et durable affectant un large éventail d'émotions, de cognitions et de comportements personnels ». Ce phénomène serait déclenché par une expérience mystique aiguë, forte en intensité, inattendue, à connotation positive et associée à des compréhensions profondes. Selon Miller, les conséquences psychologiques du changement quantique sont similaires aux résultats pouvant émerger d'un travail psychothérapeutique prolongé. Cela n'est pas sans rappeler le principe d'« éveil spirituel » prôné par les Alcooliques anonymes. En effet, comme nous l'avons vu

précédemment, leur programme en douze étapes repose sur l'idée qu'un changement spirituel peut engendrer une rémission de l'alcoolisme (156). Toutes ces théories présentent l'expérience spirituelle comme l'occasion d'un changement profond de paradigme pour l'individu. Ainsi, on peut envisager qu'une expérience mystique induite par psychédélique fasse office de déclencheur de ce « changement quantique ».

Plusieurs témoignages de patients vont dans ce sens. Une femme qui se sentait en conflit avec sa mère décédée depuis des années a pu renouer avec elle au cours de la session. Elle explique également avoir pris conscience que sa mère était très liée à la religion catholique. Par la suite, elle a elle-même embrassé pour la première fois cette spiritualité (337). Une autre personne décrit avoir rencontré, au cours d'une session, une « *puissance universelle* » ou « *force vitale* » qui lui a appris la nature de l'univers et de l'amour. Elle dit : « *C'est incroyable à quel point elle est pleine d'amour, totalement bienveillante, totalement tolérante et sans jugement. Je ne le savais pas avant... Cela m'a ouvert un nouveau chemin de vie, une nouvelle façon d'être... Vivre d'une manière qui reconnaît cette présence... Je prends un moment chaque soir avant de me coucher pour me souvenir de ce que j'ai vu, pour essayer d'être plus présente, de m'arrêter et de prendre conscience de la magie qui m'entoure... Cela a complètement transformé mon rapport à l'alcool* » (336). Enfin, un homme, abstinent en alcool un an après l'intervention, rapporte que sa consommation d'alcool était source d'un conflit interne avec sa foi. Au cours des séances, il a, entre autres, eu l'impression d'une communication avec son père (décédé, ancien consommateur d'alcool) dans une dynamique de pardon mutuel. Il témoigne que cette expérience a « *réaffirmé et renforcé [sa] détermination à vivre selon ses principes religieux* », lesquels excluent l'alcool (335). De la sorte, cet homme considère que son expérience psychédélique a consolidé ses convictions spirituelles qui soutiennent l'abstinence en alcool.

Ainsi, l'expérience mystique engendrée par la prise de psychédélique, chez un individu jusqu'ici peu réceptif à la spiritualité, pourrait provoquer une sorte de « déclic spirituel ». A la manière du « changement quantique », cet évènement singulier viendrait bouleverser son monde intérieur. En ouvrant l'esprit à la chose mystique, cette expérience permettrait au patient de s'engager dans une vie plus spirituelle qui serait alors pour lui une source de résilience.

c. La qualité noétique et les intuitions

Certaines composantes de l'expérience psychédélique ont trait à la notion de sens et pourraient donc participer à combler certaines angoisses existentielles. En effet, parmi les effets subjectifs, on retrouve l'impression de « clairvoyance » (*insightfulness* en anglais), appelée qualité noétique (10,96). Il s'agit du sentiment que l'expérience est

imprégnée d'un aspect de signification, l'impression de rencontrer une réalité ultime, semblant plus réelle que la réalité quotidienne habituelle. Dans la littérature anglophone, on utilise le terme d' « insight » pour nommer des idées ou des compréhensions portant cette dimension noétique. Difficilement traduisible en français, nous utiliserons le terme d' « intuition » pour désigner ces révélations internes. La qualité noétique s'intègre dans le phénomène mystique selon les penseurs de la spiritualité, James et Stace (90,92), et y est associée dans le questionnaire d'expérience mystique de Richard et Pahnke (96).

La prégnance de l'impression de clairvoyance et d'intuitions semblent être associée à des améliorations cliniques consécutive à une thérapie psychédélique. C'est ce qu'a mis en avant l'étude de la portée réalisée à l'occasion de ce travail. Ceci a également été observé en contexte non-clinique, par le biais de deux questionnaires en ligne qui retrouvent une association entre la présence d'intuitions et l'amélioration de troubles de l'usage de substances et du trouble de l'usage de l'alcool (178,260). De plus, un essai ouvert a mis en évidence l'association entre la clairvoyance au cours d'une session de psilocybine et des changements positifs en termes de personnalité (diminution des traits anxieux, colériques, de timidité et d'impulsivité, augmentation des traits prosociaux, optimistes, de convivialité) (347). Enfin, deux articles dédiés à la validation d'outils d'évaluation des insights psychologiques induits par psychédélique retrouvaient une corrélation avec l'amélioration du bien-être au décours (281,282).

Les témoignages des patients ayant participé aux programmes de thérapie psychédélique pour lutter contre leur trouble addictif mettent en lumière l'importance de ces phénomènes. Ils décrivent l'expérience noétique à leur manière : « *C'était presque comme trouver le Saint Graal et la réponse à toutes les questions de la vie* » (335), « *C'est un véritable puits de sens et de compréhension potentiels* » (336) ou encore « *C'est comme visiter un lieu où toutes les choses deviennent évidentes* » (337). Les insights sur les comportements addictifs sont nombreux : « *Cela fait tomber toutes les barrières... et ce qui est mis à nu, si vous êtes prêt à le voir et à le guérir, est disponible. Tous les obstacles, le déni et le conditionnement* », « *J'ai très clairement compris que l'alcool n'a pas les effets que je recherche* » et enfin « *Cela m'a libéré de schémas autodestructeurs et m'a permis de mieux comprendre ma vie* » (336). Dans l'étude sur le tabagisme, certains patients témoignent de prise de conscience concernant leur identité. Une participante rapporte avoir réalisé que le tabagisme ne la définissait pas. Pour d'autres, la session de psychédélique leur a révélé une version d'eux-mêmes plus belle, plus profonde et plus essentielle. Elle leur a également permis de renouer avec certaines valeurs qu'ils avaient mis de côté. Selon les patients, cette nouvelle vision d'eux-mêmes ne coïncidant plus avec le fait de fumer, ces révélations sur eux-mêmes et la nature de leur comportement ont joué un rôle majeur dans leur lutte contre le tabagisme (338).

Pour conclure, les révélations sur son addiction ou sur son identité, voire l'impression d'accéder à la vérité profonde de la vie et de l'univers, pourraient participer à mettre du sens sur le parcours de vie de l'individu. Ce gain de sens, en résolvant des doutes personnels et en apaisant des angoisses existentielles pourrait renforcer le patient dans sa démarche de changement. En outre, une expérience mystique puissante pourrait produire un revirement psychologique et philosophique ouvrant sur un phénomène d'« éveil spirituel », nouvel outil de résilience pour le patient.

2. L'expérience d'unité et la dissolution de l'égo

Un autre axe qui semble important à explorer pour comprendre l'implication de l'expérience mystique dans l'efficacité thérapeutique des psychédéliques est celui du sentiment d'unité. Cette impression de « ne faire qu'un avec tout ce qui existe » constitue la caractéristique essentielle de l'expérience mystique selon le théoricien de la spiritualité, Stace (91). Selon lui, le sentiment d'unité peut prendre deux formes : l'unité externe, ou unité dans la diversité, et l'unité interne, ou unité sans contenu. La première consiste en un sentiment d'interconnexion universelle, où l'individu fait l'expérience d'être relié à ses proches, aux autres humains, voire à tous les êtres vivants et au-delà. Mais le sentiment d'unité peut prendre une dimension transcendantale où le sens de soi disparaît complètement, c'est ce qu'on appelle la « dissolution de l'égo ». Selon certains auteurs, les phénomènes d'unité et de dissolution de l'égo seraient d'ailleurs conceptuellement indissociables. En effet, une exploration via un questionnaire en ligne du phénomène de dissolution de l'égo induit par psychédélique suggère que celui-ci est fortement corrélé au score d'expérience d'unité dans l'échelle d'expérience mystique (105).

Précisons ici que le phénomène de dissolution de l'égo dont il est question diffère de l'angoisse de morcellement pouvant exister dans certains troubles psychotiques. La dissolution de l'égo désigne une expérience où la frontière entre soi et le monde extérieur s'efface, créant un profond sentiment d'unité et marquée par une impression d'expansion. Pouvant être déstabilisante pour certains, la dissolution est généralement perçue comme libératrice ou transcendante. En revanche, l'angoisse de morcellement est une peur intense et primitive de perdre l'unité psychique de son être, comme si le soi allait se désintégrer (348). Elle est fréquemment liée à des troubles psychiatriques graves ou à des traumatismes précoces. Là où la dissolution de l'égo peut être vécue comme une ouverture positive, l'angoisse de morcellement est toujours une expérience négative et menaçante, marquant un état psychique pathologique.

a. La connexion

La notion de connexion est très présente dans les témoignages d'expérience psychédélique. Souvent prégnante au moment de la prise de psychédélique, son élévation peut persister dans des proportions plus modérées à plusieurs semaines de l'expérience (349). On peut en distinguer trois dimensions : la connexion à soi, aux autres et au monde en général. On sait aujourd'hui que le sentiment de connexion est un médiateur clé du bien être psychologique et représente un facteur de rétablissement dans les problématiques de santé mentale (350). De fait, certains auteurs présentent le sentiment d'interconnexion comme une composante majeure du bénéfice thérapeutique des psychédéliques (351).

Le ressenti de nombreux patients corrobore cette hypothèse. En effet, dans une exploration qualitative réalisée six mois après un essai clinique sur la psilocybine pour la dépression résistante, tous les patients identifiaient le sentiment de connexion comme un facteur médiateur de l'amélioration de leur état psychique (352). C'est également ce qui était rapporté par les participants à une retraite cérémonielle utilisant l'ayahuasca dans le cadre d'un trouble de l'usage de la cocaïne (353).

Un patient témoigne de l'implication de cette expérience dans ses relations : « *Je suis capable de développer une plus grande compassion envers les autres et envers moi-même, et je suis capable de pardonner aux autres...* [Lors d'une séance de psilocybine], *j'ai reçu une instruction très forte : rester ouvert d'esprit, ne pas durcir son cœur envers les gens ou les enfants lorsque l'on est contrarié, et c'est un principe que j'ai retenu de ces séances* » (336). D'autres font référence au sentiment d'auto-compassion et à ses bienfaits : « *Avant, je me jugeais beaucoup... j'ai enfin pu voir cela avec compassion. En adoptant un point de vue extérieur, qui n'était pas entièrement le mien, j'ai vu à quel point je pouvais être dure avec moi-même. Et j'ai réalisé que c'était une perspective sur laquelle j'avais une certaine maîtrise* » (336), « *Je me suis vue ouvrir le réfrigérateur et avoir envie d'une bière. [...] Cette envie m'est apparue comme un petit animal malin tâtonnant, dans le besoin et désespéré. Je me souviens avoir pris ce petit animal et l'avoir calmé. J'ai caressé cette étrange petite belette alcoolisée et j'ai pu l'apaiser et la traiter avec amour* » (336).

Pour comprendre la façon dont cette compassion envers soi et envers le reste du monde peut favoriser la rémission, certains patients suggèrent des pistes intéressantes. Une patiente ancienne tabagique raconte : « *J'étais amoureuse de tout. Amoureuse du canapé, de toute la pièce, des gens qui s'y trouvaient... L'amour est une bonne diversion à la dépendance... mon attention revenait sans cesse sur lui, ce grand sentiment d'amour et d'acceptation* » (338). Ici, cette participante signifie que le sentiment de connexion aux autres permet de dépasser l'addiction en détournant l'attention vers une cause plus

vaste. Pour le dire autrement, c'est comme si les sentiments d'amour et d'acceptation devenaient plus forts que le trouble de l'usage. Un autre patient tient les propos suivants : *« J'ai toujours eu le sentiment que tout était connecté. Et [la séance de psilocybine] a fortement renforcé cela... [Si je fumais], je devenais un pollueur [...] et je nuisais également à la santé des autres. Ainsi, je reconsidérais ma place dans l'univers et ce que je faisais pour l'aider ou l'entraver. [...] Et en fumant, je n'y contribuerais pas »* (338). De façon similaire, un participant témoigne : *« Votre corps est censé être traité de la même manière que vous êtes censé traiter les gens ou la Terre, et vous ne devriez pas contaminer cela avec des cigarettes. »* (338). De la sorte, on voit dans ces témoignages comment se mêlent la connexion aux autres et l'autocompassion. La bienveillance ressentie pour le reste du monde inclut l'individu lui-même et l'encourage à abandonner les comportements autodestructeurs.

Ainsi, l'expérience de connexion qui peut se révéler d'une intensité considérable lors de la prise de psychédéliques, semble marquer profondément les personnes qui la traversent. Par l'impression de reconnexion à soi ou d'interconnexion avec tous les êtres, le sentiment d'unité pourrait jouer un rôle actif dans la balance motivationnelle face au trouble de l'usage de substance. En gagnant en estime personnelle et en équilibre interne, l'individu serait plus apte à faire face à l'adversité. En améliorant ses relations aux autres et en augmentant son sentiment d'appartenance au groupe, il pourrait trouver de nouvelles motivations et ressources vers la sobriété. Enfin, le développement de l'autocompassion qui découle de ces phénomènes pourrait renforcer l'implication dans les soins.

b. L'émotion d'admiration

Le professeur en addictologie américain contemporain Peter S. Hendricks, soutient l'hypothèse du rôle central de la connexion dans l'efficacité thérapeutique des psychédéliques, qui selon lui serait médiée par l'émotion d'admiration (« awe » en anglais) (354). Il présente cette émotion comme une opportunité d'ouverture psychologique, conduisant à la transcendance des problématiques personnelles et à l'émergence de velléités prosociales.

L'émotion « awe » est difficile à traduire en français, elle correspond à une émotion d'admiration saisissante, d'émerveillement ou de stupeur mêlée de respect. Les chercheurs en psychologie qui se sont penchés sur cette émotion subtile indiquent qu'elle peut apparaître lorsqu'un individu rencontre une chose ou un phénomène, perçu comme si vaste et nouveau qu'il doit changer la façon dont il perçoit la réalité (355). En d'autres termes, face à l'immensité ou la profondeur d'un concept nécessitant une accommodation cognitive, cette émotion d'admiration saisissante peut émerger. Cela

peut être provoqué par la contemplation d'œuvres d'art, de musique, de la nature ou d'œuvres d'autrui, mais également au travers d'expériences spirituelles et religieuses. Il a été démontré que cette émotion d'une intensité marquée, parce qu'elle dirige l'attention au-delà de soi, s'associait à une réduction de l'égoïsme. Les sensations qui lui sont propres illustrent cette idée : perception physique d'être plus petit, sentiment de connexion, voire d'unité, avec les autres et le monde. Il en résulte une diminution des tendances individualistes et une ouverture à l'altérité (356). En guise d'exemple, Hendricks cite les propos d'un poète décrivant son ressenti face à un paysage de nature saisissant, le récit de l'astronaute Ed Gibson lorsqu'il a vu pour la première fois la Terre depuis l'espace, ou encore le témoignage d'un patient ayant participé à une étude sur la psychothérapie assistée par LSD.

« Debout sur le sol nu, la tête baignée par l'air joyeux et soulevée dans l'espace infini, tout égoïsme mesquin disparaît. Je deviens un globe oculaire transparent ; je ne suis rien ; je vois tout ; les courants de l'Être universel circulent en moi ; je fais partie ou parcelle de Dieu... Je suis l'amant de la beauté illimitée et immortelle » (357).

« Vous voyez à quel point votre vie et vos préoccupations sont minimales par rapport aux autres choses de l'univers. Votre vie et vos préoccupations sont importantes pour vous, bien sûr. Mais vous pouvez voir que beaucoup de choses qui vous préoccupent ne sont pas si significatives dans une vision globale. Cela [cette réalisation] vous amène à profiter de la vie qui s'offre à vous... cela vous conduit vers la paix intérieure » raconte l'astronaute Ed Gibson, à propos de son ressenti lorsqu'il voit la Terre depuis l'espace, cité par Yaden et al. (358).

« Je suis devenu nature et vie, je vivais et me déplaçais comme une seule chose, comme un tout avec la vie... Je suis devenue toutes les choses de la vie, des êtres qui tombaient dans mon propre corps et qui me voyaient entrer dans d'autres, comme une créature unicellulaire, avec de grandes et belles couleurs. Dans l'espace, j'ai perdu la notion du temps et du corps. J'étais l'univers, le grand et beau univers, et l'univers parlait à la nature et la nature me parlait, disant : « Je suis Dieu, tu es Dieu, tout est Dieu » » témoigne un patient dans l'essai de Savage et McCabe (359).

Selon certains auteurs, l'émotion d'émerveillement aurait joué un rôle notable dans l'évolution des groupes sociaux humains (360). En effet, en favorisant des attitudes orientées vers le bénéfice collectif plutôt que vers l'individualisme, il est possible que cette émotion ait facilité la coopération et permis la cohésion de groupes de grande ampleur. Ainsi, en considérant le rôle fonctionnel social des émotions, on peut envisager cette admiration saisissante comme un phénomène unificateur dans les sociétés humaines. Rappelons que dans la dernière version de sa pyramide des besoins, Maslow plaçait la transcendance de soi au sommet de la hiérarchie des motivations, au-delà de

la réalisation de soi (361). Par le dépassement de soi, l'homme cherche à « faire avancer une cause dépassant son individualité » ou à « expérimenter une communion au-delà des limites du soi conventionnel ». Ainsi, Hendricks s'avance à présenter l'émotion d'émerveillement comme la « quintessence des émotions qui poussent l'homme à l'intégration sociale et à la coopération » (354).

L'admiration est une des composantes de l'expérience mystique induite par psychédélique. En effet, on retrouve par exemple dans le questionnaire d'expérience mystique les items suivants : « Sense of awe or awesomeness » (sentiment d'admiration ou d'émerveillement) et « Experience of amazement » (expérience d'ébahissement) (96). Sous l'effet des psychédéliques, à travers des prises de conscience inédites sur le monde, la vie ou la réalité, l'individu pourrait être pris d'un vertige intrapsychique nécessitant un réarrangement brutal et vaste de sa manière d'appréhender les choses. Frappé d'une émotion saisissante, il sortirait momentanément de sa conception habituelle d'un moi limité pour expérimenter un sentiment d'unité avec le tout. Une fois l'épisode aigu achevé, le souvenir de cette connexion associée au sentiment d'harmonie et de félicité laisserait en lui la marque d'une résolution altruiste durable. Chez un patient présentant un trouble de l'usage de l'alcool, ce type d'expérience transcendante peut mettre en lumière la divergence entre la poursuite compulsive d'un plaisir hédonique et le désir profond d'engagement envers une cause plus grande que soi, et ainsi alimenter la motivation à une abstinence soutenue (354).

Ce phénomène d'accommodation cognitive est rapporté par un patient : « *Cela m'a permis de me sentir non seulement plus connecté aux autres et à la Terre, mais aussi aux fruits spirituels profonds de l'existence... une interconnexion plus profonde que je n'aurais même pas envisagée avant l'étude. De ce point de vue plus profond, cela modifie ma perception du monde et ma façon de le percevoir : je peux prendre du recul et avoir une meilleure vue d'ensemble de ce qui se passe* » (336). Dans l'étude qualitative sur le tabac, plusieurs participants témoignent d'un sentiment persistant d'émerveillement et de curiosité envers les mystères de la vie qui fait apparaître le tabagisme comme futile. L'un d'eux explique : « *...au-delà de ce que j'ai pu voir ou de tout endroit où j'avais déjà pensé aller... j'étais complètement submergé, mentalement et émotionnellement, par cette expérience. [...] Dans un endroit si spécial et si unique qui m'a appris tant de choses en si peu de temps... [après ça] fumer n'a plus d'importance !* ». De façon similaire, un autre raconte : « *... fumer me semblait être un petit coup de pouce – pshh, comme ça, ce n'était rien comparé à tout ce que je ressentais et pensais. Et tout se réunissait dans cette image holistique de tout, passé, présent et futur. Et fumer – peu importe ! – c'était tellement inutile, ça n'avait rien à voir avec quoi que ce soit. Comme un petit caillou dans votre chaussure – il suffit de l'enlever car vous le savez, le monde est tellement plus grand !* » (338).

En ce qu'elle a de transcendant, d'inhabituel et de saisissant, l'émotion d'admiration pouvant subvenir lors d'une prise de psychédélique participe à l'impression de sacré et de mystique. Elle rejoint la dissolution de l'égo, qui efface les frontières habituelles de l'individualité, et le sentiment d'unité, qui induit une expérience de l'existence où tous les êtres et toutes les choses se valent et se confondent. A travers ces phénomènes, l'expérience mystique psychédélique invite l'individu à reconsidérer les liens qui l'unissent à l'autre. Ainsi, en éveillant des velléités de dépassement de soi, elle pourrait ouvrir l'individu à une conception nouvelle du monde, moins autocentrée. Dans cet état d'esprit, la place accordée à l'usage d'une substance se trouverait réduite et l'engagement au changement renouvelé.

Ainsi, si les neurosciences fournissent des pistes pour comprendre les mécanismes intracérébraux soutenant l'efficacité des psychédéliques, à cela pourraient s'ajouter des processus psychologiques résultant de l'expérience subjective, et plus particulièrement de sa dimension mystique. Cette expérience forte pourrait constituer une porte d'entrée dans une vie spirituelle, potentielle source de résilience sur le chemin de la rémission. Sa propension à produire du sens, à offrir un point de vue élargi et inédit, à renforcer le sentiment d'appartenance et les tendances auto-compatissantes pourraient fournir des outils précieux dans la démarche psychothérapeutique. Toutefois, rappelons que ces théories sont hypothétiques et nécessitent de plus amples explorations pour en affirmer l'exactitude.

Conclusion

A. Synthèse générale

Depuis des millénaires, les substances psychédéliques accompagnent des rituels sacrés de guérison ou de divination. Après une période marquée par la prohibition, elles font aujourd'hui l'objet d'un regain d'intérêt scientifique. De prometteuses propriétés antidépressives, anxiolytiques et addictolytiques sont à l'étude à travers le monde. Dans le domaine du trouble de l'usage de l'alcool, le LSD et la psilocybine démontrent une efficacité qui serait au moins aussi importante que les traitements classiquement recommandés. Administrés en milieu contrôlé à un public convenablement informé, les psychédéliques classiques se révèlent sans risque pour la santé.

L'étude de la portée présentée dans ce travail s'accorde avec une littérature émergente pour attirer l'attention sur l'expérience mystique que peuvent induire les thérapies psychédéliques. Les données préliminaires suggèrent en effet, que la dimension spirituelle de l'expérience psychédélique serait spécifiquement associée à une meilleure amélioration des troubles psychiatriques et addictologiques. A partir de ce constat, deux théories se dégagent. L'une suppose que l'expérience aiguë produite par les psychédéliques serait un des moyens par lesquels ces substances agissent sur les pathologies. Cette vision incite donc à porter un soin tout particulier à la phase immédiate de l'induction médicamenteuse. Une autre approche considère le sentiment de mystique comme un effet subjectif fortuitement associé à l'activation intracérébrale des cibles d'action des psychédéliques. Suivant cette hypothèse, les effets subjectifs aigus peuvent être envisagés comme des effets secondaires non pertinents qu'il faudrait tendre à supprimer.

Les découvertes récentes en neurochimie et neuroimagerie révèlent des phénomènes intracérébraux cohérents avec les améliorations cliniques observées dans les thérapies psychédéliques. Celles-ci suggèrent une action modulatrice de l'activité fonctionnelle de certains réseaux cérébraux qui permettrait de restaurer des fonctions cognitives altérées. En parallèle, se dessine l'hypothèse d'une stimulation de la neuroplasticité induisant des conditions cognitives particulièrement propices à un travail psychothérapeutique en faveur du changement. Par ces mécanismes, les substances psychédéliques aideraient le patient à abandonner ses habitudes de consommation d'alcool et à développer de nouvelles stratégies face aux difficultés.

Les processus qui pourraient expliquer un potentiel rôle thérapeutique de la dimension mystique de l'expérience immédiate se prêtent moins aisément à une exploration méthodique. Toutefois, la philosophie et les rapports d'expérience de patients permettent d'élaborer des fragments de réponses. Ainsi, la survenue d'une expérience mystique

marquante et porteuse de sens pourrait être à l'origine d'une croissance spirituelle personnelle, jouant un rôle moteur dans le chemin de la rémission. Des phénomènes tels que la dissolution de l'égo, le sentiment d'unité ou d'interconnexion, ou encore le sentiment d'admiration pourraient ouvrir le patient à des aspirations altruistes, améliorer les relations interpersonnelles et renforcer l'autocompassion, tendances propices à la démarche de soin. Par la confrontation à un changement radical de perspective, cette expérience pourrait offrir un décentrage inédit. Le patient serait alors plus à même de se dégager de ses problématiques autocentrées pour s'engager dans la direction qu'il souhaite réellement donner à sa vie. Ces suppositions s'accordent avec les données antérieures indiquant que la religiosité et la pratique spirituelle participent au processus de réhabilitation du trouble de l'usage de l'alcool.

Au total, ce travail fait état de multiples arguments en faveur d'une participation active de l'expérience mystique dans l'efficacité des psychédéliques contre le trouble de l'usage de l'alcool. Néanmoins, cela ne suffit pas à statuer avec certitude et davantage de recherches seront nécessaires pour résoudre ce débat. Malgré cette zone d'ombre, les essais cliniques utilisant des psychédéliques en psychiatrie et en addictologie fleurissent à travers le monde. En dépit de l'absence de preuve formelle et dans l'idée de maximiser les bénéfices chez des patients en grande souffrance, il apparaît légitime de chercher à tirer parti des potentiels bénéfiques de la dimension mystique des thérapies psychédéliques. En nous appuyant sur la synthèse des données fournies par ce travail, nous proposons des suggestions pour la pratique future.

B. Préconisations pour la pratique

1. Susciter l'étincelle

Le premier axe à développer concerne les moyens de faire émerger une expérience mystique propice à la rémission. Comment induire une expérience qui fasse sens pour l'individu, qui favorise l'insight et qui soutienne la motivation au changement ?

Au cours de la phase de préparation à la séance psychédélique, les entretiens pourraient être orientés vers des sujets sélectionnés dans cette optique. L'idée serait d'initier un processus de réflexion qui fournisse un terreau dont l'état de conscience psychédélique pourra s'emparer. Pour favoriser l'expérience spirituelle, le patient pourra être invité à évoquer son système de croyance propre. L'entretien dirigé devra veiller à ne pas se cantonner aux questions de religiosité mais à aborder la spiritualité de façon élargie, pour s'adapter au plus grand nombre. Il pourrait s'agir de thèmes universels tels que la mort, le destin, les forces qui régissent nos actes et nos choix, etc. Ces sujets pourront être approfondis selon l'intérêt du patient. Ensuite, la thématique existentielle pourra être amenée à la réflexion de l'individu. Cela pourrait passer par un questionnement sur les aspirations profondes, telles que « quel sens donner à sa vie ? Quels aspects de son existence prioriser ? Quelles valeurs incarner ? ». En prenant part à l'expérience psychédélique, ces inclinations profondes et personnelles pourraient jouer un rôle motivationnel puissant. Enfin, la capacité des psychédéliques à induire des prises de conscience psychologiques pourrait être potentialisée. En formulant ce qu'il comprend des tenants et des aboutissants de son addiction, le patient pourra amorcer un processus qui se verra décuplé sous l'emprise de la substance. Ici, il pourrait s'agir d'aborder les origines du trouble et les phénomènes entretenant la consommation, en incluant les dimensions systémiques (familiale et socioculturelle), psychopathologiques (régulation émotionnelle, tolérance à la frustration, existence de traumatismes psychiques) et somatiques (dépendance physique, toxicité organique). De plus, un travail à propos des représentations individuelles sur des sujets tels que la sobriété, la maladie ou la dépendance, pourrait permettre une prise de recul à leur égard. Ainsi, en initiant dans les jours précédant la prise de psychédélique, des réflexions autour du sens de l'existence, des valeurs profondes ou encore de la nature de la relation avec l'alcool, on pourrait faciliter l'accès à une expérience spirituelle pertinemment orientée vers la rémission.

Par la suite, lors de la séance de prise de psychédélique, pour privilégier l'absorption dans une expérience introspective, un environnement calme et rassurant semble nécessaire. Cet aspect est déjà intégré dans les guidelines communément admises pour les protocoles modernes de thérapies psychédéliques. Celles-ci préconisent notamment une chambre seule avec la présence constante d'un soignant que le patient connaît, un

environnement chaleureux et apaisant par ses couleurs, lumières et décorations, du silence ou de la musique relaxante, un masque sur les yeux, un lit confortable, etc. Cela peut aussi prendre la forme de consignes telles l'acceptation de l'expérience en l'état, le lâcher prise ou encore le regard tourné vers l'intérieur. En outre, dans le cas où la spiritualité joue un rôle majeur dans la vie du patient et dans ses motivations au changement, aménager l'environnement avec des éléments personnels (objets, musiques) évocateurs de cette thématique pourrait aider ce dernier à investir la dimension mystique.

Finalement, les entretiens de la phase d'intégration visent classiquement à accompagner le patient dans la lecture de son expérience et dans l'exploitation de ces nouvelles ressources dans le but thérapeutique. Ici encore, la synthèse de ce travail invite les soignants à dépasser les réserves ordinaires vis-à-vis de la spiritualité dans le domaine médical. Si cette thématique fait partie du vécu subjectif du patient, il apparaît primordial de l'explorer en profondeur et d'envisager la façon dont celui-ci souhaite s'en saisir. Il s'agira ainsi d'inscrire cette expérience singulière dans un parcours de vie et de soins, d'une manière qui fasse sens pour lui.

2. Entretenir la flamme

Le second axe que nous proposerons s'appuie sur le constat d'un affaiblissement dans la durée, de la corrélation entre expérience mystique et efficacité thérapeutique. Cela supposerait que l'impact de l'expérience mystique, s'il existe réellement, s'atténue avec le temps. Cette observation incite à chercher des moyens de maintenir son impact à distance de la prise de psychédélique. Dans cette optique, la méditation de pleine conscience pourrait présenter un outil de choix. En effet, certaines corrélations neuropsychologiques et conceptuelles lient cette pratique aux psychédéliques. Tout d'abord, l'activité cérébrale observée en méditation et celle sous l'emprise des substances se rejoignent de plusieurs façons. Notamment, on constate dans les deux cas un affaiblissement du réseau de mode par défaut, avec pour conséquence la diminution du traitement autoréférentiel (c'est-à-dire la tendance à envisager la réalité en se référant à soi) ou encore l'amélioration de l'attention (362). De plus, ces deux pratiques amplifient l'intéroception (perception des sensations corporelles) et la reconnaissance émotionnelle (363). Par ailleurs, la pratique de la méditation peut s'appréhender dans une dimension spirituelle, mais également en tant que technique concrète de régulation émotionnelle et cognitive (164). Si elle est originellement issue du bouddhisme, elle n'en demeure pas moins adogmatique par essence et peut, de fait, s'intégrer dans tout type de spiritualité, religions mono ou polythéistes, en passant par l'athéisme. C'est d'ailleurs ce caractère universel qui lui a ouvert les portes du monde médical en tant qu'outil préventif et thérapeutique de troubles psychiques.

Ainsi, un programme d'initiation à la méditation de pleine conscience pourrait être intégré au protocole de thérapie psychédélique. Il pourrait s'agir d'enseignements en amont de la prise du traitement, puis d'un accompagnement progressivement décroissant visant à autonomiser le patient vers une pratique régulière. Cette approche peut s'envisager comme un outil du processus d'intégration de l'expérience psychédélique. En effet, la pratique quotidienne de la méditation sera l'occasion pour le patient de renouveler ses engagements personnels, tant sur le plan concret des consommations que plus largement en termes de valeurs et de direction de vie. De plus, elle offre un support de pratique spirituelle pour les individus qui souhaiteraient développer cette dimension à la suite d'une expérience psychédélique forte. Ces opportunités, associées aux bienfaits cognitifs et émotionnels avérés de la méditation de pleine conscience, pourraient entretenir au long cours certains des bénéfices de ces thérapies.

C. Développer l'*empowerment* pour des soins plus humains

Pour finir, nous présentons une considération personnelle de l'auteure, soulignant l'importance de l'expérience subjective dans le cadre des thérapies psychédéliques et ouvrant de nouvelles perspectives sur les pratiques en psychiatrie.

En effet, il est un aspect de la méditation de pleine conscience qui pourrait être central au mécanisme thérapeutique, et qui fait écho au vécu phénoménologique de l'expérience psychédélique, en l'occurrence la notion d'*empowerment*. Par une pratique méditative régulière, le patient s'investit activement dans une démarche d'auto-soin. Jour après jour, il veille à son équilibre intérieur et cultive ainsi sa santé mentale. L'*empowerment* consiste à aider l'individu à prendre conscience de son pouvoir d'agir en soi et pour soi. Par cette réalisation, la confiance en soi se raffermi et un cercle vertueux de mieux-être peut ainsi s'enclencher (364). Cela rappelle les processus de « reconnexion à soi » et d'autoguérison qui, pour certains auteurs, sous-tendent les effets bénéfiques d'une démarche spirituelle (155). Cette autonomisation dans l'équilibre psychique est d'autant plus pertinente dans le contexte de la dépendance. La perte de contrôle caractéristique de l'addiction et le sentiment d'impuissance qui en découle pourraient être judicieusement renversés par de tels mécanismes.

De même, la thérapie psychédélique offre l'opportunité de placer le patient en acteur principal de sa prise en charge. Le « voyage psychédélique », par son intensité hors norme, lui donne l'occasion de plonger en lui-même et de s'impliquer « corps et âme » dans sa démarche thérapeutique. En vivant pleinement cette expérience et en se l'appropriant à sa manière singulière, il affirme sa volonté de prendre en main sa santé mentale. Cette particularité des psychédéliques à produire une expérience transcendante pourrait être un des éléments centraux de leur efficacité thérapeutique, en ce qu'elle permet au patient de renouer avec son équilibre psychique.

Ainsi, la vision qui présente les psychédéliques comme de simples molécules addictolytiques ou antidépressives et cherche à supprimer leurs effets subjectifs pour rester dans une délivrance de traitement classique, pourrait desservir les soins. Renoncer à l'expérience psychédélique, ce serait risquer de priver le sujet d'un accès à son monde intérieur et d'une reconquête du sens de son existence. Parce qu'elle touche à ce qu'il y a de plus humain et de plus complexe chez l'homme, la maladie mentale ne peut être envisagée comme un simple déséquilibre biochimique qu'il suffirait de corriger. Une approche trop matérialiste de la psychiatrie et de l'addictologie expose au risque de déshumaniser nos pratiques. Les découvertes sur les phénomènes mystiques induits par les psychédéliques et leur étonnante corrélation avec les améliorations thérapeutiques, nous invitent à prendre contact avec les domaines nébuleux du symbolique, de l'existentiel et du spirituel. Puisque l'esprit humain navigue sans cesse entre les mondes

de la logique et de l'irrationnel, c'est dans son entièreté, aussi paradoxale soit-elle, qu'il doit être abordé. Faisant écho à cette complexité, les thérapies psychédéliques pourraient contribuer à une psychiatrie plus humaine, offrant au sujet l'opportunité de reprendre les rênes de son existence. Cette vision rejoint la perspective traditionnelle amérindienne exprimée par la chamane mazatèque María Sabina en ces mots :

« *Y recuerda siempre ; tú eres la medicina !* »

« *Et n'oublie jamais, tu es le remède !* » (365).

Bibliographie

1. Reiff CM, Richman EE. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatr*. 2020;177:391-410.
2. O'Reilly P, Funk A. LSD in chronic alcoholism. *Can Psychiatr Assoc J*. 1964;9:258-61.
3. Hollister LE, Shelton J, Krieger G. A controlled comparison of lysergic acid diethylamide (LSD) and dextroamphetamine in alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1969;125:1352-7.
4. Ludwig A, Levine J, Stark L, Lazar R. A clinical study of LSD treatment in alcoholism. *Am J Psychiatry*. 1969;126:59-9.
5. Chandler A, Hartman M. Lysergic acid diethylamide (LSD- 25) as a facilitating agent in psychotherapy. *AMA Arch Gen Psychiatry*. 1960;2:286-99.
6. Nutt D. Psychedelic drugs - a new era in psychiatry ? *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;
7. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990– 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2016;392(10152):1015-35.
8. Organisation mondiale de la Santé. Alcool [Internet]. 2024. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol#:~:text=On%20estime%20que%20400%20millions,population%20mondiale%20adulte\)%20%C3%A9taient%20alcoolod%C3%A9pendantes](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol#:~:text=On%20estime%20que%20400%20millions,population%20mondiale%20adulte)%20%C3%A9taient%20alcoolod%C3%A9pendantes).
9. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for Alcohol Dependence: the COMBINE Study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2006; Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2003>.
10. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016;
11. Griffiths RR, Richards WA, McCann U. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;187:268-83.
12. Lewin L. Phantastica : die betäubenden und erregenden Genussmittel [Internet]. 1924. Disponible sur: <https://doi.org/10.24355/dbbs.084-201101121106-0>
13. Pélicier Y, Thuillier G. La Drogue. Paris: Coll. Que sais-je ?; 1972.
14. Delay J et D. Methodes Chimiotherapiques en Psychiatrie. Paris: Masson et Cie; 1961.
15. Osmond H. A Review of the Clinical Effects of Psychotomimetic Agents. *Ann N Y Acad Sci*. 1957;66(3):418-34.
16. Campbell ND. Psychedelic Prophets : The Letters of Aldous Huxley and Humphry Osmond. *Soc Hist Med*. 2019;32(4):889 890.
17. Schultes RE, Hofmann A, Rätsch C. Plants of the Gods: Their Sacred, Healing, and Hallucinogenic Powers. Healing Arts Press; 2001.
18. Snider D. PsychoactiveChart [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:NewBlankDrugChart.png>
19. McClure-Begley TD, Roth BL. The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov*. 21 juin 2022;
20. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008;22:603-20.
21. Guzmán G. The Genus Psilocybe: A Systematic Revision of the Known Species Including the History, Distribution and Chemistry of the Hallucinogenic Species. Vaduz, Germany: Cramer; 1983.
22. de Veen B, Schellekens A, Verheij M, Homberg J. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Rev Neurother*. 2017;17(2):203-12.
23. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bar T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv*. 1997;72:175-84.
24. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*. 2002;7:357-64.
25. Shulgin AT. Profiles of psychedelic drugs. *J Psychedelic Drugs*. 1980;12:173-4.
26. Tyš Filip, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin—Summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:342-56.
27. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14:295-314.
28. Kumm. Psilocybe semilanceata [Internet]. 2007. Disponible sur: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4a/Psilocybe_semilanceata_6514.jpg

29. Nunes AA, Dos Santos RG, Osorio FL, Sanches RF, Crippa JA, Hallak JE. Effects of Ayahuasca and its alkaloids on drug dependence: a systematic literature review of quantitative studies in animals and humans. *J Psychoact Drugs*. 2016;48(3):195-205.
30. Rickli A, Moning OD, Hoener MC. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1327-37.
31. Szára S. Dimethyltryptamine: its metabolism in man; the relation to its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia*. 1956;12:441-2.
32. Barker SA, JA M, Christian ST. N, N-dimethyltryptamine: An endogenous hallucinogen. *Int Rev Neurobiol*. 1981;22:83-110.
33. Garcia-Romeu A, B K, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacology*. 2016;24(4):229-68.
34. Winstock AR, S K, Borschmann R. Dimethyltryptamine (DMT): Prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2013;28(1):49-54.
35. Rios M D. Visionary Vine: Hallucinogenic Healing in the Peruvian Amazon. Illinois: Prospect Heights; 1984.
36. Ott J. Ayahuasca analogues pangean entheogens. Kennewick, WA: Natural Products Co; 1994.
37. Naranjo C. Ayahuasca imagery and the therapeutic property of the harmala alkaloids. *J Ment Imag*. 1987;11:131-6.
38. Heffter A. Ueber Pellote: Beitrage zur chemischen und pharmakologischen Kenntniss der Cacteen Zweite Mittheilung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1998;40(5-6):385-324.
39. Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PloS One*. 2010;5:9019.
40. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res*. 2015;277:99-120.
41. Kauderwelsch. *Lophophora williamsii monterrey* [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3a/Lophophorawilliamsii monterrey.JPG>
42. Seragnoli F, Thorens G, Penzenstadler L. Psychothérapie assistée par psychédéliques (PAP) : le modèle genevois [Internet]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.amp.2024.05.014>
43. Evens R, Majic T, Schmidt TT, Gallinat J. The psychedelic afterglow phenomenon: a systematic review of subacute effects of classic serotonergic psychedelics. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023;13 [20451253231172254].
44. Majic T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol Oxf*. 2015;29:241-53.
45. Ly C, Greb AC, Cameron LP. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep*. 2018;23:3170-82.
46. Calder AE, Hasler G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2023; Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/>
47. Schmid Y, Enzler F, Gasser P. Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 2015;78(8):544-53.
48. Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:98-108.
49. Slosower J, Guss J, Krause R. Psilocybin-assisted therapy of major depressive disorder using acceptance and commitment therapy as a therapeutic frame. *J Context Behav Sci*. 2020;15:12-9.
50. Phelps J. Developing guidelines and competencies for the training of psychedelic therapists. *J Hum Psychol*. 2017;57:450-87.
51. Tai SJ, Nielson EM, Lennard-Jones M. Development and evaluation of a therapist training program for psilocybin therapy for treatment-resistant depression in clinical research. *Front Psych*. 2021;12:586682.
52. Leary T. Drugs, set & suggestibility. In: annual meeting of the American Psychological Association. 1961.
53. Metzner R, Leary T. On programming psychedelic experiences. *Psychedelic Rev*. 1967;9:5-19.
54. Golden TL, Magsamen S, Sandu CC, Lin S, Roebuck GM, Shi KM, et al. Effects of Setting on Psychedelic Experiences, Therapies, and Outcomes: A Rapid Scoping Review of the Literature. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;56:35-70.
55. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*. 2006;66:1920-2.
56. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1735-40.

57. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017;7(1):13282-7.
58. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2014;28(11):983-92.
59. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* 2015;29:289-99.
60. Romeo B, Karila L, Martelli C, Benyamina A. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: A meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 10 oct 2020;
61. Ko K, Kopra EI, Cleare AJ, Rucker JJ. Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 1 févr 2023;
62. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med [Internet].* 2021; Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>.
63. D M, J R. New world tryptamine hallucinogens and the neuroscience of ayahuasca. In: Halberstadt AL, FX V, Nichols DE, éditeurs. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs.* Berlin; Heidelberg: Springer; 2016. p. 283-311.
64. Guerra-Doce E. Psychoactive substances in prehistoric times: Examining the archaeological evidence. *Time Mind.* 2015;8(1):91-112.
65. Borhegyi SF. Miniature mushroom stones from Guatemala. *Am Antiq.* 1961;26:498-504.
66. El-Seedi HR, Smet P, Beck O. Prehistoric peyote use: Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1):238-42.
67. Wassén SH. Some general viewpoints in the study of native drugs especially from the West Indies and South America. *Ethnos.* 1964;2:97-120.
68. Wasson RG. *The wondrous mushroom: mycolatry in Mesoamerica.* New York: McGraw-Hill Book Company; 1980.
69. Wasson RG, Wasson V. Seeking the magic mushroom. *Life Mag.* 1957;
70. Luna LE. The concept of plants as teachers among four mestizo shamans of Iquitos, northeastern Peru. *J Ethnopharmacol.* 1984;11:135-56.
71. Guzmán G. Hallucinogenic Mushrooms in Mexico: An Overview. *Econ Bot.* 2008;62(3):404-12.
72. Albaugh BJ, Anderson PO. Peyote in the treatment of alcoholism among American Indians. *Am J Psychiatry.* 1974;131(11):1247-50.
73. Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Yurgelun-Todd D, HG P Jr. Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biol Psychiatry.* 2005;58(8):624-31.
74. Agin-Liebes G, Haas TF, Lancelotta R, Uthaug MV, Ramaekers JG, Davis AK. Naturalistic use of mescaline is associated with self-reported psychiatric improvements and enduring positive life changes. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 23 mars 2021;2021;4(2):543-552.
75. Saar M. Ethnomycological data from Siberia and North-East Asia on the effect of *Amanita muscaria*. *J Ethnopharmacol.* 31 févr 1991;
76. Letheby C, Gerrans P. *Philosophical Perspectives on Psychedelic Psychiatry [Internet].* Oxford University Press eBooks; 2024. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/oso/9780192898371.001.0001>
77. Labate BC, Cavnar C. The expansion of the field of research on ayahuasca: Some reflections about the ayahuasca track at the 2010 MAPS "Psychedelic Science in the 21st Century" conference. *Int J Drug Policy.* 2011;22:174-8.
78. Erowid.org. Legal status of ayahuasca in Brazil [Internet]. 2001. Disponible sur: http://www.erowid.org/chemicals/ayahuasca/ayahuasca_law6.shtml
79. Erowid.org. UDV wins Supreme Court decision on preliminary injunction [Internet]. 2006. Disponible sur: http://www.erowid.org/chemicals/ayahuasca/ayahuasca_law22.shtml.
80. Hanegraaff W. New Age spiritualities as secular religion: A historian's perspective. *Soc Compass.* 1999;46(2):145-60.
81. Heelas P. *The New Age movement : The celebration of the self and the sacralization of modernity.* Blackwell; 1996.
82. Sutcliffe S. *Children of the New Age: A history of spiritual practices.* Routledge; 2003.
83. Leary T, Litwin GH, Metzner R. Reactions to psilocybin administered in a supportive environment. *J Nerv Ment Dis.* 1963;137:561-73.
84. Nutt DJ, LA K, Nichols DE. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(8):577-85.

85. Rucker JJH, J I, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*. 2018;142:200-18.
86. Sessa B. The history of psychedelics in medicine. In: Heyden M, Jungaberle H, Majic T, éditeurs. *Handbuch Psychoaktive Substanzen* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Reference Psychologie. Springer; 2016. p. 3-642-55214-4 96-1. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/978->
87. Krebs TS, Johansen PØ. Over 30 million psychedelic users in the United States. *F1000Res*. 28 mars 2013;
88. Watts A. Psychedelics and Religious Experience. In: B A, H O, éditeurs. *Psychedelics: The Uses and Implications of Hallucinogenic Drugs*. New York: Anchor Books; 1970. p. 131-44.
89. Collectif. *Dictionnaire Larousse Poche* 2018. 2017.
90. James W. *The Varieties of Religious Experience*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1902.
91. Stace WT. Mysticism and philosophy. *Philosophy*. 1960;37.
92. MacLean KA, Leoutsakos JM, Johnson MW, Griffiths RR. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *J Sci Study Relig*. 2012;51(4):721-37.
93. Barrett FS, Griffiths RR. Classic hallucinogens and mystical experiences: phenomenology and neural correlates. *Behav Neurobiol Psychedelic Drugs*. 2017;36:393-430.
94. Pahnke, WN, Richards, WA. Implications of LSD and experimental mysticism. *J Relig Health*. 1966;5:175-208.
95. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA*. 1970;212:1856-63.
96. Barrett F, Johnson M, Griffiths R. Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2015;29(11):1182-90.
97. Hood Jr R. The construction and preliminary validation of a measure of reported mystical experience. *J Sci Study Relig*. 1975;14:29-41.
98. RW H Jr, N G, PJ W, AF G, MN B, HK D, et al. Dimensions of the mysticism scale: confirming the three-factor structure in the United States and Iran. *J Sci Study Relig*. 2001;40:691-705.
99. Spilka B, Hood RW, Hunsberger B, Gorsuch R. *The psychology of religion: an empirical approach*. 3rd edn. Guilford, New York; 2005.
100. Dittrich A. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31:80-4.
101. Dittrich A, Lamparter D, Maurer M. 5D-ASC Questionnaire for the Assessment of Altered States of Consciousness: A Short Introduction. Zurich, Switzerland: Psychologisches Institut für Beratung und Forschung; 2006.
102. Liechti ME, Dolder PC, Schmid Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2017;234(9-10):1499-510.
103. Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLoS One*. 2010;5(e12412).
104. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2018;235(2):399-408.
105. Nour MM, Evans L, Nutt D, Carhart-Harris RL. Ego-dissolution and psychedelics: validation of the ego-dissolution inventory (EDI). *Front Hum Neurosci*. 2016;10(269).
106. Pahnke WN. *Drugs and mysticism: An analysis of the relationship between psychedelic drugs and the mystical consciousness*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1963.
107. Doblin R. Pahnke's "Good Friday Experiment": A long-term follow-up and methodological critique. *J Transpers Psychol*. 1991;23:1-28.
108. Griffiths RR, Richards WA, Johnson MW. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2008;22(6):621-32.
109. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218:649-55.
110. Santé France. *Consommation d'alcool en France : où en sont les Français ?* [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais>
111. World Health Organization (WHO). *Global Status Report on Alcohol and Health 2018* [Internet]. Geneva, Switzerland; 2018. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>

112. Société Française D'alcoologie. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement : Recommandation de bonne pratique [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/RECOS-SFA-Version-2023-2-2.pdf>
113. World Health Organization. Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. World Health Organization; 2024.
114. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington, DC: APA; 2013.
115. Becker H. Alcohol dependence, withdrawal, and relapse. *Alcohol Res Health NIAAA Publ.* 2008;31:348-61.
116. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacol Sin.* 2014;35(8):981-93.
117. Organisation mondiale de la Santé. Alcohol in the European Union. Consumption, harm and policy approaches. [Internet]. 2022. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/160680/e96457.
118. Bagnardi V. Alcohol consumption and site-specific cancer risk : a comprehensive dose–response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;112(3):580-93.
119. Rehm J. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 2013;59(1):160-8.
120. Wood AM. Risk thresholds for alcohol consumption : combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *The Lancet.* 2018;391(10129):1513-23.
121. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 4 avr 1997;
122. Mueser KT. Dual diagnosis. *Addict Behav.* 1998;23(6):717-34.
123. Knox J, Hasin DS, Larson FRR, Kranzler HR. Prevention, screening, and treatment for heavy drinking and alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry.* 6 déc 2019;
124. DiClemente CC, Corno CM, Graydon MM, Wiprovnick AE, Knoblach DJ. Motivational interviewing, enhancement, and brief interventions over the last decade: A review of reviews of efficacy and effectiveness. *Psychol Addict Behav.* 2017;31(8):862-87.
125. Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs.* 2009;70(4):516-27.
126. Byrne SP, Haber P, Baillie A, Costa DSJ, Fogliati V, Morley K. Systematic reviews of mindfulness and acceptance and commitment therapy for alcohol use disorder.
127. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH three-year drinking outcomes. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998;22(6):1300-11.
128. Powers MB, Vedel E, Emmelkamp PM. Behavioral couples therapy (BCT) for alcohol and drug use disorders: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2008;28(6):952-62.
129. O'Farrell TJ, Clements K. Review of outcome research on marital and family therapy in treatment for alcoholism. *J Marital Fam Ther.* 2012;38(1):122-44.
130. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: A review of the evidence. *JAMA.* 1999;281(14):1318-25.
131. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):87366.
132. Jonas DE, Amick HR, Feltner C. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(18):1889-900.
133. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L, DrugAbuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: A multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(7):1051-9.
134. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, Kennedy SM, Voisin C, Kuznacic K, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 7 nov 2023;
135. Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R, Reymann JM, Bellissant E, Naudet F. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: A systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2015;12(12):1001924.
136. Litten RZ, Wilford BB, Falk DE, Ryan ML, Fertig JB. Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety. *Subst Abus.* 2016;37(2):286-98.
137. Pierce M, Sutherland A, Beraha EM, Morley K, Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(7):795-806.

138. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(6):1481-8.
139. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: A review. *JAMA.* 2018;320(8):815-24.
140. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment- resistant depression: challenges and strategies. *Neuropsychiatr Treat.* 2020;16:221-34.
141. Simioni N, Cottencin O, Guardia D, Rolland B. Early relapse in alcohol dependence may result from late withdrawal symptoms. *Med Hypotheses [Internet].* 2012; Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.09.021>.
142. Witkiewitz K, McCallion E, Kirouac M. Religious Affiliation and Spiritual Practices: An Examination of the Role of Spirituality in Alcohol Use and Alcohol Use Disorder. *Alcohol Res.* 2016;38(1):55-8.
143. Russell AM, Yu B, Thompson CG, Sussman SY, Barry AE. Assessing the relationship between youth religiosity and their alcohol use: A meta-analysis from 2008 to 2018. *Addict Behav.* juill 2020;
144. Kendler KS, Liu XQ, Gardner CO. Dimensions of religiosity and their relationship to lifetime psychiatric and substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 2003;160(3):496-503.
145. Johnson TJ, Sheets VL, Kristeller JL. Identifying mediators of the relationship between religiousness/spirituality and alcohol use. *J Stud Alcohol Drugs.* 2008;69(1):160-70.
146. Drerup ML, Johnson TJ, Bindl S. Mediators of the relationship between religiousness/spirituality and alcohol problems in an adult community sample. *Addict Behav.* 2011;36(12):1317-20.
147. Neighbors C, Brown GA, Dibello AM. Reliance on God, prayer, and religion reduces influence of perceived norms on drinking. *J Stud Alcohol Drugs.* 2013;74(3):361-8.
148. Shaloo JP. Some cultural factors in the etiology of alcoholism. *Q J Stud Alcohol.* 1941;2:464-78.
149. Cunningham JA, Sobell LC, Sobell MB, Gaskin J. Alcohol and drug abusers' reasons for seeking treatment. *Addict Behav.* 1994;19(6):696,.
150. Dawson DA, Goldstein RB, Ruan WJ, Grant BF. Correlates of recovery from alcohol dependence: A prospective study over a 3-year follow-up interval. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(7):1268-77.
151. Matzger H, Kaskutas LA, Weisner C. Reasons for drinking less and their relationship to sustained remission from problem drinking. *Addiction.* 2005;100(11):1637-1646,.
152. Setiawan A, Sahar J, Santoso B, Mansyur M, Syamsir SB. Coping Mechanisms Utilized by Individuals With Drug Addiction in Overcoming Challenges During the Recovery Process: A Qualitative Meta-synthesis. *J Prev Med Public Health.* 3 mai 2024;
153. Tuchfeld BS. Spontaneous remission in alcoholics: Empirical observations and theoretical implications. *J Stud Alcohol.* 1981;42(7):626-41.
154. Ludwig AM. Cognitive processes associated with "spontaneous" recovery from alcoholism. *J Stud Alcohol.* 1985;46(1):53-8.
155. Finfgeld DL. Self-resolution of drug and alcohol problems: A synthesis of qualitative findings. *J Addict Nurs.* 2000;12(2):65-72.
156. Emrick CD, Tonigan JS. Alcoholics Anonymous and other 12-step groups. Eds MG, Kleber HD, éditeurs. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2004. 433 p.
157. Alcoholics Anonymous World Services Inc. Twelve Steps and Twelve Traditions. New York; 1981.
158. Wilson B. Bill. My First 40 Years. Center City, MN: Hazelden; 2000.
159. Tonigan JS, Rynes KN, McCrady BS. Spirituality as a change mechanism in 12-step programs: A replication, extension, and refinement. *Subst Use Misuse.* 2013;48(12):1161-73.
160. Kelly JF, Stout RL, Magill M. Spirituality in recovery: A lagged mediational analysis of Alcoholics Anonymous' principal theoretical mechanism of behavior change. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(3):454-63.
161. Kaskutas LA, Turk N, Bond J, Weisner C. The role of religion, spirituality and Alcoholics Anonymous in sustained sobriety. *Alcohol Treat Q.* 2003;1.
162. Zemore SE. A role for spiritual change in the benefits of 12-step involvement. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:4.
163. Robinson EA, Krentzman AR, Webb JR, Brower KJ. Six-month changes in spirituality and religiousness in alcoholics predict drinking outcomes at nine months. *J Stud Alcohol Drugs.* 2011;72(4):660-8.
164. Khoury B, Lecomte T, Fortin G, Masse M, Therien P, Bouchard V, et al. Mindfulness-based therapy: a comprehensive meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 6 août 2013;
165. Bowen S, Chawla N, Collins SE. Mindfulness-based relapse prevention for substance use disorders: A pilot efficacy trial. *Subst Abuse.* 2009;30(4):295-305.

166. Witkiewitz K, Warner K, Sully B. Randomized trial comparing mindfulness-based relapse prevention with relapse prevention for women offenders at a residential addiction treatment center. *Subst Use Misuse*. 2014;49(5):536-46.
167. Garland EL, Gaylord SA, Boettiger CA, Howard MO. Mindfulness training modifies cognitive, affective, and physiological mechanisms implicated in alcohol dependence: Results from a randomized controlled pilot trial. *J Psychoactive Drugs*. 2010;42(2):177-92.
168. Elwafi HM, Witkiewitz K, Mallik S. Mindfulness training for smoking cessation: Moderation of the relationship between craving and cigarette use. *Drug Alcohol Depend*. 2013;130(1–3):222-9.
169. Witkiewitz K, Bowen S. Depression, craving, and substance use following a randomized trial of mindfulness-based relapse prevention. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(3):362-74.
170. Sicignano D, Hernandez AV, Schiff B, Elmahy N, White CM. The impact of psychedelics on patients with alcohol use disorder: a systematic review with meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 18 déc 2023;
171. Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 26 juill 2012;
172. AL C, MA H. Lysergic acid diethylamide (LSD- 25) as a facilitating agent in psychotherapy. *AMA Arch Gen Psychiatry*. 1960;2:286-99.
173. Smart RG, Storm T, Baker EF, Solursh L. A controlled study of lysergide in the treatment of alcoholism. *Eff Drink Behav Q J Stud Alcohol*. 1966;27:469-2.
174. Tomsovic M, Edwards RV. Lysergide treatment of schizophrenic and nonschizophrenic alcoholics: a controlled evaluation. *Q J Stud Alcohol*. 1970;31:932-9.
175. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forcehimes AA, Laska E, et al. Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(10):953-62.
176. Calleja-Conde J, Morales-García JA, Echeverry-Alzate V, Bühler KM, Giné E, López-Moreno JA. Classic psychedelics and alcohol use disorders: A systematic review of human and animal studies. *Addict Biol*. 27 nov 2022;
177. Lea T, Amada N, Jungaberle H, Shecke H, Scherbaum N, Klein M. Perceived outcomes of psychedelic microdosing as self-managed therapies for mental and substance use disorders. *Psychopharmacol Berl*. 2020;237(5):1521-32.
178. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, Erowid E, Griffiths RR, Johnson MW. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *J Psychopharmacol*. 9 sept 2019;
179. Anderson T, Petranker R, Christopher A. Psychedelic microdosing benefits and challenges: an empirical codebook. *Harm Reduct J*. 2019;16(1):0308-4.
180. Barrett SP, Archambault J, Engelberg MJ, Pihl RO. Hallucinogenic drugs attenuate the subjective response to alcohol in humans. *Hum Psychopharmacol*. 2000;15(7):559-65.
181. Hallock RM, Dean A, Knecht ZA, Spencer J, Taverna EC. A survey of hallucinogenic mushroom use, factors related to usage, and perceptions of use among college students. *Drug Alcohol Depend*. 2013;130(1–3):245-8.
182. Doering-Silveira E, Grob CS, Rios MD. Report on psychoactive drug use among adolescents using ayahuasca within a religious context. *J Psychoact Drugs*. 2005;37(2):141-4.
183. Fábregas JM, González D, Fondevila S. Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. *Drug Alcohol Depend*. 2010;111(3):257-61.
184. Barbosa PC, Strassman RJ, Silveira DX. Psychological and neuropsychological assessment of regular hoasca users. *Compr Psychiatry*. 2016;
185. Lawn W, Hallak JE, Crippa JA. Well-being, problematic alcohol consumption and acute subjective drug effects in past-year ayahuasca users: a large, international, self-selecting online survey [published correction appears in *Sci Rep*. *Sci Rep*. 2018;7(1):14700-6.
186. Barbosa PCR, Tofoli LF, Bogenschutz MP. Assessment of alcohol and tobacco use disorders among religious users of ayahuasca. *Front Psych*. 2018;9(136).
187. Perkins D, Opaleye ES, Simonova H. Associations between ayahuasca consumption in naturalistic settings and current alcohol and drug use: results of a large international cross-sectional survey. *Drug Alcohol Rev*. 2022;41(1):265-74.
188. Cakic V, Potkonyak J, Marshall A. Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug Alcohol Depend*. 2010;111(1–2):30-7.
189. Berlowitz I, Walt H, Ghasarian C, Mendive F, Martin-Soelch C. Short-term treatment effects of a substance use disorder therapy involving traditional Amazonian medicine. *J Psychoact Drugs*. 2019;51(4):323-34.

190. Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev.* 2013;6(1):2174-15733998113099990003.
191. Prince MA, O'Donnell MB, Stanley LR, Swaim RC. Examination of recreational and spiritual peyote use among American Indian youth. *J Stud Alcohol Drugs.* 2019;80(3):366-70.
192. Barrett SP, Darredeau C, Pihl RO. Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students. *Hum Psychopharmacol.* 2006;21(4):255-63.
193. Meinhardt MW, Pfarr S, Fouquet G, Rohleder C, Meinhardt ML, Barroso-Flores J. Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism. *Sci Adv* [Internet]. 2021; Disponible sur: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1111>.
194. Alper K, Dong B, Shah R, Serhsen H, Vinod KY. LSD administered as a single dose reduces alcohol consumption in C57BL/6J mice. *Front Pharmacol.* 2018;9(994).
195. Meinhardt MW, Güngör C, Skorodumov I, Mertens LJ, Spanagel R. Psilocybin and LSD have no long-lasting effects in an animal model of alcohol relapse. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(8):1316-22.
196. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics: from anecdotes and misinformation to systematic science. *J Psychopharmacol.* 2022;36(3):258-72.
197. Dos Santos RG, Grasa E, Valle M. Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;219(4):1039-53.
198. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis.* juill 2014;202(7):513-20.
199. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther.* 2004;101(2):131-81.
200. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.samhsa.gov/2k17>.
201. Office of National Statistics. Drug-related death registrations mentioning LSD or psilocybin [Internet]. Vol. 3to2020. England and Wales; 2021. Disponible sur: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/adhocs/13746drugrelateddeathregistrationsmentioninglsdorpsilocybinenglandandwales1999>.
202. Dos Santos RG. Safety and side effects of ayahuasca in humans – An overview focusing on developmental toxicology. *J Psychoactive Drugs.* 2013;45(1):68-78.
203. Holze F, Vizeli P, Ley L. Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46:537-44.
204. Carbonaro TM, Johnson MW, Hurwitz E. Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: Similarities and differences in subjective experiences. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(2):521-34.
205. Strassman RJ, CR Q, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N, N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiatry.* 1996;39(9):784-95.
206. Riba J, Barbanoj N. Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory. *J Psychoactive Drugs.* 2005;37(2):219-30.
207. Durante Í, Dos Santos RG, Bouso JC. Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: Self-reported risk factors and adverse effects. *Braz J Psychiatry.* 2020;43(4):362-9.
208. Malleon N. Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. *Br J Psychiatry.* 1971;118(543):229-30.
209. Cohen S. Lysergic acid diethylamide: Side effects and complications. *J Nerv Ment Dis.* 1960;130:30-40.
210. Amsterdam J, Opperhuizen A, Brink W. Harm potential of magic mushroom use: A review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;59(3):423-9.
211. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction.* 2004;99(6):686-96.
212. Malcolm B, Thomas K. Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology/Psychopharmacologia.* 2021;239(6):1881-1891.
213. Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Sci Int.* 2018;284:141-5.
214. Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W. Does getting High hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. *J Psychopharmacol.* 2018;32(12):1286-94.
215. Cohen MM, MJ M, Back N. Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide. *Science.* 1967;155(3768):1417-9.
216. Dishotsky I, Norman W, Loughman W. LSD and genetic damage. *Science.* 1971;172(3982):431-40.

217. Egozcue J, S I, Maruffo CA. Chromosomal damage in LSD users. *JAMA*. 1968;204(3):214-8.
218. Aday JS, EK B, Davoli CC. A year of expansion in psychedelic research, industry, and deregulation. *Drug Sci Policy Law*. 2020;6:1-6.
219. Bouso JC, González D, Fondevila S. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of ayahuasca: A longitudinal study. *PLoS One*. 2012;7(8):42421.
220. Germann CB. The Psilocybin-Telomere Hypothesis: An empirically falsifiable prediction concerning the beneficial neuropsychopharmacological effects of psilocybin on genetic aging. *Med Hypotheses*. 2020;134:109406.
221. Gillman KP. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): A review. *Headache J Head Face Pain*. 2010;50(2):264-72.
222. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*. 2018;
223. Kendler KS, L K, Prescott CA. Hallucinogen, opiate, sedative and stimulant use and abuse in a population-based sample of female twins. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(5):368-76.
224. Anthony JC, LA W, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1994;2(3):244-68.
225. Johansen PØ, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2015;29(3):270-9.
226. Krebs TS, Johansen PØ. Psychedelics and mental health: A population study. *PLoS One*. 2013;8:63972.
227. Liechti ME. Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:2114-27.
228. Lopez-Moreno JA, Trigo-Díaz JM, Fonseca F. Nicotine in alcohol deprivation increases alcohol operant self-administration during reinstatement. *Neuropharmacology*. 2004;47(7):1036-44.
229. Calleja-Conde J, Echeverry-Alzate V, Giné E. Nalmefene is effective at reducing alcohol seeking, treating alcohol-cocaine interactions and reducing alcohol-induced histone deacetylases gene expression in blood. *Br J Pharmacol*. 2016;173(16):2490-505.
230. Potthoff AD, Ellison G, Nelson L. Ethanol intake increases during continuous administration of amphetamine and nicotine, but not several other drugs. *Pharmacol Biochem Behav*. 1983;18(4):1016 0091-3057 83 90269-1.
231. Lopez-Moreno J, González-Cuevas G, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. Long-lasting increase of alcohol relapse by the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 during alcohol deprivation. *J Neurosci*. 2004;24(38):8245-8252.
232. Lopez-Moreno JA, Scherma M, Fonseca F, González-Cuevas G, Fratta W, Navarro M. Changed accumbal responsiveness to alcohol in rats pre-treated with nicotine or the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Neurosci Lett*. 2008;433(1):1-5.
233. Lopez-Moreno JA, Lopez-Jiménez A, Gorriti MA, Fonseca FR. Functional interactions between endogenous cannabinoid and opioid systems: focus on alcohol, genetics and drug-addicted behaviors. *Curr Drug Targets*. 2010;11(4):138945010790980312.
234. Kunin D, Gaskin S, Rogan F, Smith BR, Amit Z. Caffeine promotes ethanol drinking in rats. Examination using a limited-access free choice paradigm. *Alcohol*. 2000;21(3):8329 00 00101-4.
235. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619-27.
236. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1268-78.
237. Grinspoon L, Bakalar J. The psychedelic drug therapies. *Curr Psychiatr Ther*. 1981;20:275-83.
238. Dos Santos R, Bouso JC, Hallak JE. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(4):141-57.
239. Zeifman RJ, Singhal N, Breslow L. On the relationship between classic psychedelics and suicidality: A systematic review. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021;4(2):436-51.
240. Baggott MJ, Coyle E JR, E. Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: A web-based questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 2011;114(1):61-7.
241. Carhart-Harris L, Nutt D. Experienced drug users assess the relative harms and benefits of drugs: A web-based survey. *J Psychoactive Drugs*. 2013;45:322-8.
242. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis*. 1984;172(10):577-95.

243. Holland D, Passie T. Flashback-Phänomene Als Nachwirkung Von Halluzinogeneinnahme: Eine Kritische Untersuchung Zu Klinischen Und Ätiologischen Aspekten. Berlin: VWB – Verlag für Wissenschaft und Bildung; 2011.
244. Halpern JH, AG L, Passie T. A review of hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and an exploratory study of subjects claiming symptoms of HPPD. In: Halberstadt AL, FX V, Nichols DE, éditeurs. Behavioral Neurobiology of Psy- chedelic Drugs. Berlin; Heidelberg: Springer; 2016. p. 333-60.
245. Grinspoon L, Bakalar J. Psychedelic Drugs Reconsidered. New York: Basic Books; 1979. 221–223 p.
246. Honyiglo E, Franchi A, Cartiser N. Unpredictable behavior under the influence of ‘magic mushrooms’: A case report and review of the literature. J Forensic Sci. 2019;64(4):1266-70.
247. Keeler J, Reifler C. Suicide during an LSD reaction. Am J Psychiatry. 1967;123(7):884-5.
248. Nutt DJ, LA K, Phillips LD. Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis. The Lancet. 2010;376(9752):1558-65.
249. Morgan CJA, Muetzelfeldt L, Muetzelfeldt M. Harms associated with psychoactive substances: Findings of the UK National Drug Survey. J Psychopharmacol (Oxf). 2010;24:147-53.
250. Amsterdam J, Brink W. Ranking of drugs: A more balanced risk-assessment. The Lancet. 2010;376(9752):1524-5.
251. Bonomo Y, Norman A, Biondo S. The Australian drug harms ranking study. J Psychopharmacol (Oxf). 2019;33:759-68.
252. Amsterdam J, Nutt D, Phillips L. European rating of drug harms. J Psychopharmacol (Oxf). 2015;29:655-60.
253. Hendricks PS, Clark CB, Johnson MW, Fontaine KR, Cropsey KL. Hallucinogen use predicts reduced recidivism among substance-involved offenders under community corrections supervision. J Psychopharmacol Oxf. 2014;28:62-6.
254. Hendricks PS, Crawford MS, Cropsey KL. The relationships of classic psychedelic use with criminal behavior in the United States adult population. J Psychopharmacol (Oxf). 2018;32:37-48.
255. Walsh Z, Hendricks PS, Smith S, Kosson DS, Thiessen MS, Lucas P, et al. Hallucinogen use and intimate partner violence: Prospective evidence consistent with protective effects among men with histories of problematic substance use. J Psychopharmacol Oxf. 2016;30:601-7.
256. Berkovitch L, Roméo B, Karila L. Efficacy of Psychedelics in Psychiatry, a Systematic Review of the Literature. Encephale. 2021;47:376-87.
257. Substance Abuse and Mental Health Services Administration S.A.M.H.S.A. Risk and Protective Factors [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.samhsa.gov/sites/default/files/20190718-samhsa-risk-protective-factors.pdf>
258. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. JAMA Psychiatry. 4 avr 2015;
259. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood disorders and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. 61:2004 807-816.
260. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid E, Erowid F, Griffiths RR, Johnson MW. Persisting reductions in cannabis, opioid, and stimulant misuse after naturalistic psychedelic use: An online survey. Front Pharmacol. 2020;10:955.
261. Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry. 2008;69(4):621-32.
262. Mazzucchelli T, Kane R, Rees C. Behavioral activation treatments for depression in adults: a meta-analysis and review. Clin Psychol Sci Pr. 2009;16(4):383-411.
263. Barba T, Buehler S, Kettner H, Radu C, Cunha BG, Nutt DJ, et al. Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression. BJPsych Open. 6 sept 2022;
264. Zeifman RJ, Wagner AC, Monson CM, Carhart-Harris RL. How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change. J Affect Disord. 1 août 2023;
265. Peill J, Marguilho M, Erritzoe D, Barba T, Greenway KT, Rosas F, et al. Psychedelics and the « inner healer »: Myth or mechanism? J Psychopharmacol. 5 mai 2024;
266. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 1 mai 2021;78(5):481-9.

267. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. févr 2022;36(2):151-8.
268. Holze F, Gasser P, Müller F, Dolder PC, Liechti ME. Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2023;93(3):215-23.
269. Holze F, Gasser P, Müller F, Strebel M, Liechti ME. LSD-assisted therapy in patients with anxiety: open-label prospective 12-month follow-up. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 2024;225(3):362-70.
270. Levin AW, Lancelotta R, Sepeda ND, Gukasyan N, Nayak S, Wagener TL, et al. The therapeutic alliance between study participants and intervention facilitators is associated with acute effects and clinical outcomes in a psilocybin-assisted therapy trial for major depressive disorder. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300501.
271. Calder AE, Rausch B, Liechti ME, Holze F, Hasler G. Naturalistic psychedelic therapy: The role of relaxation and subjective drug effects in antidepressant response. *J Psychopharmacol*. 10 oct 2024;
272. Back AL, Freeman-Young TK, Morgan L, Sethi T, Baker KK, Myers S, et al. Psilocybin Therapy for Clinicians With Symptoms of Depression From Frontline Care During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2 déc 2024;7(12):e2449026.
273. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019;49(4):655-63.
274. Aaronson ST, van der Vaart A, Miller T, LaPratt J, Swartz K, Shoultz A, et al. Single-Dose Synthetic Psilocybin With Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes: A Nonrandomized Open-Label Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 juin 2024;81(6):555-62.
275. Lewis BR, Garland EL, Byrne K, Durns T, Hendrick J, Beck A, et al. HOPE: A Pilot Study of Psilocybin Enhanced Group Psychotherapy in Patients With Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 3 sept 2023;
276. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1181-97.
277. Ross S, Bossis A, Guss J. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1165-80.
278. Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev*. 2014;7(3):157-64.
279. Johnson MW, A GR, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;43:55-60.
280. Ko K, Knight G, JJ R, Cleare AJ. Psychedelics, Mystical Experience, and Therapeutic Efficacy: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2022;13(917199).
281. Davis AK, Barrett FS, So S, Gukasyan N, Swift TC, Griffiths RR. Development of the Psychological Insight Questionnaire among a sample of people who have consumed psilocybin or LSD. *J Psychopharmacol*. 4 avr 2021;
282. Peill JM, Trinci KE, Kettner H, Mertens LJ, Roseman L, Timmermann C, et al. Validation of the Psychological Insight Scale: A new scale to assess psychological insight following a psychedelic experience. *J Psychopharmacol*. 1 janv 2022;
283. Yaden DB, Griffiths, Roland R. The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;4(2):568-72.
284. Olson DE. The subjective effects of psychedelics may not be necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;4(563):7.
285. Sanacora G, Schatzberg AF. Ketamine: Promising Path or False Prophecy in the Development of Novel Therapeutics for Mood Disorders? *Neuropsychopharmacology*. 2014;40:259-67.
286. Preller KH, Burt JB, Ji JL. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. *Elife*. 2018;35082.
287. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bähler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *NeuroReport*. 1998;9:3897-902.
288. Becker AM, Klaiber A, Holze F, Istampoulouoglou I, Duthaler U, Varghese N, et al. Ketanserin Reverses the Acute Response to LSD in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Participants. *Int J Neuropsychopharmacol*. 14 févr 2023;
289. McKenna DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: Rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther*. 2004;102:111-29.

290. Zywiak WH, Westerberg VS, Connors GJ, Maisto SA. Exploratory findings from the Reasons for Drinking Questionnaire. *J Subst Abus.* 2003;25:287.
291. Suter M, Strik W, Moggi F. Depressive symptoms as a predictor of alcohol relapse after residential treatment programs for alcohol use disorder. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41(3):225-232.
292. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry.* 2010;167(6):668-75.
293. Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others : what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci.* 2014;8.
294. Greicius MD, Flores BH, Menon V. Resting-State functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry.* 2007;62(5):429-37.
295. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The Subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr.* 2008;13(8):663-81.
296. Zhu X, Cortes CR, Mathur K, Tomasi D, Momenan R. Model-free functional connectivity and impulsivity correlates of alcohol dependence: A resting-state study. *Addict Biol [Internet].* 2015; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1111/adb.12272>.
297. Zhu X, Dutta N, Helton SG, Schwandt M, Yan J, Hodgkinson CA. Resting-state functional connectivity and presynaptic monoamine signaling in alcohol dependence. *Hum Brain Mapp.* 2015;36:4808-18.
298. Shokri-Kojori E, Tomasi D, Wiers CE, Wang GJ, Volkow ND. Alcohol affects brain functional connectivity and its coupling with behavior: Greater effects in male heavy drinkers. *Mol Psychiatry [Internet].* 2016; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.25>.
299. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2016. p. 4853-8.
300. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tozzi LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PloS One.* 2015;10:0118143.
301. Mulders PC. Default mode network coherence in treatment-resistant major depressive disorder during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2016;205:130-137.
302. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:4259-64.
303. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(11):652-69.
304. Noël X, Brevers D, Bechara A. A Triadic Neurocognitive Approach to Addiction for Clinical interventions. *Front Psychiatry [Internet].* 2013; Disponible sur: <https://doi.org/10.3389/>
305. Javitt DC, Schoepp D, Kalivas PW. Translating glutamate: from pathophysiology to treatment. *Sci Transl Med.* 2011;3(102).
306. Bell RL, Sable HJ, Colombo G, Hyytia P, Rodd ZA, Lumeng L. Animal models for medications development targeting alcohol abuse using selectively bred rat lines: neurobiological and pharmacological validity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;103(1):119-55.
307. Bell RL, Hauser M SR, J. Ethanol-associated changes in glutamate reward neurocircuitry: A minireview of clinical and preclinical genetic findings. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;137:41-85.
308. Stefani MR, Moghaddam B. Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum. *J Neurosci.* 2006;26(34):8810-8818.
309. Moussawi K, Kalivas PW. Group II metabotropic glutamate receptors (mGlu2/3) in drug addiction. *Eur J Pharmacol.* 2010;639(1-3):122.
310. Kasanetz F, Lafourcade M, Deroche-Gamonet V. Prefrontal synaptic markers of cocaine addiction-like behavior in rats. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):729-37.
311. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature.* 2008;452(7183):93-7.
312. Baki L, Fribourg M, Younkin J. Cross-signaling in metabotropic glutamate 2 and serotonin 2A receptor heteromers in mammalian cells. *Pflugers Arch.* 2016;468(5):1780-7.
313. Augier E, Dulman RS, Rauffenbart C, Augier G, Cross AJ, Heilig M. The mGluR2 positive allosteric modulator, AZD8529, and Cue-Induced Relapse to Alcohol seeking in rats. *Neuropsychopharmacology [Internet].* 2016; Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/>

314. Tagliazucchi E, Carhart-Harris R, Leech R, Nutt D, Chialvo DR. Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:5442-56.
315. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J. Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull.* 2013;39:1343-51.
316. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E. Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biol Psychiatry.* 2015;78:572-81.
317. Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *Neuroimage Clin.* 2016;11:53-60.
318. McCulloch DE, Madsen MK, Stenbaek DS, Kristiansen S, Ozenne B, Jensen PS. Lasting effects of a single psilocybin dose on resting-state functional connectivity in healthy individuals. *J Psychopharmacol.* 2021;36:2698811211026454.
319. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep.* 2020;10(2214).
320. CogniFit [Internet]. Plasticité cérébrale et neuronales, Neurogénèse. Neuroplasticité exercices de mémoire. Disponible sur: <https://www.cognifit.com/fr/plasticite-du-cerveau>
321. Peregud DI, Baronets VY, Terebilina NN, Gulyaeva NV. Role of BDNF in Neuroplasticity Associated with Alcohol Dependence. *Biochem Mosc.* 3 mars 2023;
322. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF—A key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016;102:72-9.
323. Meller R, Babity JM, Grahame-Smith DG. 5-HT_{2A} receptor activation leads to increased BDNF mRNA expression in C6 glioma cells. *Neuromolecular Med.* 2002;
324. Olson DE. Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci.* 2018;12(1179069518800508).
325. Castrén E, Antila H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Mol Psychiatry.* 2015;22:1085-95.
326. Li N, Lee B, Liu RJ. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science.* 2010;329:959-64.
327. Moliner R, Giry M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci.* 2023;26(6):1032-1041.
328. Vollenweider FX, Komater M. The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:642-51.
329. Dos Santos RG, Osorio FL, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: A systematic literature review of animal and human studies. *Rev Bras Psiquiatr.* 2016;38:65-72.
330. Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR, Cozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science.* 2009;323:934-7.
331. Hayashi T, Tsai SY, Mori T, Fujimoto M, Su TP. Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2011;15:557-77.
332. Gilson M, Tagliazucchi E, Cofré R. Entropy production of multivariate Ornstein-Uhlenbeck processes correlates with consciousness levels in the human brain. *Phys Rev E.* 2023;107(2).
333. Lenoir F. L'Odyssée du sacré : La grande histoire des croyances et des spiritualités des origines à nos jours. ALBIN MICHEL; 2023.
334. Besson J. Addiction et spiritualité [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://doi.org/10.3917/eres.besso.2017.01>
335. Bogenschutz MP, Podrebarac SK, Duane JH. Clinical interpretations of patient experience in a trial of psilocybin-assisted psychotherapy for alcohol use disorder. *Front Pharmacol.* 2018;9(100).
336. Agin-Liebes G, Nielson EM, Zingman M, Kim K, Haas A, Owens LT, et al. Reports of self-compassion and affect regulation in psilocybin-assisted therapy for alcohol use disorder: An interpretive phenomenological analysis. *Psychol Addict Behav.* 2024;38(1):101-13.
337. Podrebarac SK, O'Donnell KC, Mennenga SE, Owens LT, Malone TC, Duane JH, et al. Spiritual experiences in psychedelic-assisted psychotherapy: Case reports of communion with the divine, the departed, and saints in research using psilocybin for the treatment of alcohol dependence. *Spiritual Clin Pract.* 2021;8(3):177-87.
338. Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: qualitative analysis of participant accounts. *J Psychopharmacol.* 2018;32(7):756-769.
339. Bohler S. Où est le sens ? Robert Laffont; 2020.

340. Frankl V. Nos raisons de vivre : A l'école du sens de la vie. InterEditions; 2024.
341. Frankl V. Le Dieu inconscient : Psychothérapie et religion. InterEditions; 2022.
342. Moreira-Almeida A, Neto FL, Koenig HG. Religiousness and mental health: a review. *Braz J Psychiatry*. 28 sept 2006;
343. Brink B. Religiosity, Spirituality, Meaning-Making, and Suicidality in Psychiatric Patients and Suicide Attempters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 1 nov 2024;
344. Walton-Moss B, Ray EM, Woodruff K. Relationship of spirituality or religion to recovery from substance abuse: a systematic review. *J Addict Nurs*. 2013;Oct-Dec;24(4):217-26:227-8.
345. Borges CC. Association between spirituality/religiousness and quality of life among healthy adults: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2021;
346. Miller WR. The phenomenon of quantum change. *J Clin Psychol* 2004. 60:453.
347. Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, MacLean K, Kaelen M, Nutt DJ, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand*. 5 nov 2018;
348. Bion W, Bion WR. Learning from Experience. Karnac Books; 1984.
349. Watts R, Kettner H, Geerts D, Gandy S, Kartner L, Mertens L, et al. The Watts Connectedness Scale: a new scale for measuring a sense of connectedness to self, others, and world. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2022;239(11):3461-83.
350. Leamy M, Bird V, C LB. Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry*. 2011;199:445-52.
351. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Haijen E. Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacol Berl*. 2018;
352. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients' accounts of increased connectedness and Acceptance after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Humanist Psychol [Internet]*. 2017; Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/0022006517708888>.
353. Argento E, Capler R, Thomas G, Lucas P, Tupper KW. Exploring ayahuasca-assisted therapy for addiction: a qualitative analysis of preliminary findings among an indigenous community in Canada. *Drug Alcohol Rev*. 2019;
354. Hendricks PS. Awe: a putative mechanism underlying the effects of classic psychedelic-assisted psychotherapy. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(331):42.
355. Keltner D, Haidt J. Approaching awe, a moral, spiritual, and aesthetic emotion. *Cogn Emot*. 2003;17:297-314.
356. Bai Y, Maruskin LA, Chen S, Gordon AM, Stellar JE, McNeil GD, et al. Awe, the diminished self, and collective engagement: Universals and cultural variations in the small self. *J Pers Soc Psychol*. 2017;113:185-209.
357. Emerson RW. Nature and selected essays. New York: Penguin; 1836.
358. Yaden DB, Iwry J, Slack KJ, Eichstaedt JC, Zhao Y, Vaillant GE, et al. The overview effect: Awe and self-transcendent experience in space flight. *Psychol Conscious Theory Res Pract*. 2016;3:1-11.
359. Savage C, McCabe OL. Residential psychedelic (LSD) therapy for the narcotic addict. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28:808-14.
360. Piff PK, Dietze P, Feinberg M, Stancato DM, Keltner D. Awe, the small self, and prosocial behavior. *J Pers Soc Psychol*. 2015;108:883-99.
361. Koltko-Rivera ME. Rediscovering the later version of Maslow's hierarchy of needs: Self-transcendence and opportunities for theory, research, and unification. *Rev Gen Psychol*. 2006;10:302-17.
362. Doll A, Holzel BK, Boucard CC, Wohlschlagel AM, Sorg C. Mindfulness is associated with intrinsic functional connectivity between default mode and salience networks. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:461.
363. DeWitt SJ, Ketcherside A, McQueeny TM, Dunlop JP, Filbey FM. The hyper-sentient addict: An exteroception model of addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015;41:374-81.
364. Woodall J, Raine G, South J, Warwick-Booth, L. Empowerment and Health & Wellbeing: Evidence Review. *Cent Health Promot Res*. 2010;
365. Estrada A. María Sabina : Her Life and Chants. 1981.

Vu, le Directeur de Thèse
Tours, le 25/03/25


Docteur Jérôme BACHELLIER
Praticien Hospitalier
Psychiatre Addictologue
RPPS 10002045283
CHRU de TOURS
Département d'Addictologie
37044 TOURS CEDEX 9
02 48 37 06 81

Vu le Doyen de la Faculté de
Médecine de Tours
Tours, le

MOLIN Mélusine

125 pages – 3 tableaux – 9 figures – 1 illustration

Résumé

La classe pharmacologique des psychédéliques classiques regroupe les substances hallucinogènes à activité agoniste sérotoninergique. Dans le domaine du trouble de l'usage de l'alcool, les premières études indiquent une efficacité prometteuse. De plus, les psychédéliques se révèlent sans risque lorsqu'ils sont administrés à un public convenablement informé en milieu contrôlé. Utilisés depuis des millénaires dans des rituels sacrés de guérison ou de divination, leur capacité à induire une expérience de type « mystique » est aujourd'hui scientifiquement reconnue. L'impact de ce phénomène à caractère spirituel sur l'efficacité thérapeutique est examiné dans certains essais récents. Ce travail présente une étude de la portée analysant les liens entre la dimension mystique de l'expérience induite et l'efficacité thérapeutique en psychiatrie et addictologie. Celle-ci retrouve une corrélation significative, globalement consistante sur les dix-huit essais cliniques sélectionnés. Toutefois, la question du potentiel rôle thérapeutique de cette expérience subjective reste ouverte et invite à approfondir la compréhension du fonctionnement de ces traitements. D'un côté, les dernières découvertes en neurosciences identifient des mécanismes intracérébraux par lesquels les psychédéliques pourraient agir sur l'addiction indépendamment des effets subjectifs aigus. D'autre part, une approche holistique permet d'envisager les processus psychologiques pouvant faire de l'expérience mystique un levier thérapeutique pour dépasser ce trouble. Ces perspectives ouvrent le débat sur la pertinence de développer la dimension spirituelle dans les prises en charge psychiatriques et addictologiques.

Mots clés : psychédéliques, trouble de l'usage de l'alcool, spiritualité, expérience mystique, efficacité thérapeutique, scoping review.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Nicolas BALLON
<u>Directeur de Thèse :</u>	<u>Docteur Jérôme BACHELLIER</u>
Membres du Jury :	Professeur Paul BRUNAUT
	Professeur Raphaël SERREAU

Date de soutenance : le 23 avril 2025