

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021-2022

N° 19

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par AHODIKPE AMBOUROUE Madoé Loïs

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 MAI 2022

En quoi l'élucidation de la voie de biosynthèse de l'ibogaïne  
peut-elle révolutionner la prise en charge des patients  
usagers de drogues ?

JURY

Président : Mme **ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile**, Pharmacien, Professeur des Universités,  
Chimie thérapeutique, Université de Tours

Membres :

M. **LANOUE Arnaud**, Directeur de thèse, Maître de conférences, Biologie cellulaire et biologie  
végétale, Université de Tours

M. **BREDELOUX Pierre**, Pharmacien, Maître De Conférences en pharmacologie, Université de  
Tours

Mme **CARLUER Léa**, Pharmacienne d'officine, Blois

*ANNÉE : 2021-2022*

*Directrice : Pr Véronique MAUPOIL*

*Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS*

*Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN*

### **ENSEIGNANTS**

#### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

<b>ALLOUCHI</b>	<b>Hassan</b>	CHIMIE PHYSIQUE
<b>BOUDESOCQUE-DELAYE</b>	<b>Leslie</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>BRAND</b>	<b>Denys</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>CHEVALIER</b>	<b>Stéphane</b>	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
<b>CHOURPA</b>	<b>Igor</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>CLASTRE</b>	<b>Marc</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>DIMIER-POISSON</b>	<b>Isabelle</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
<b>ENGUEHARD-GUEIFFIER</b>	<b>Cécile</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MAHEO</b>	<b>Karine</b>	PHYSIOLOGIE
<b>MAUPOIL-DAVID</b>	<b>Véronique</b>	PHARMACOLOGIE
<b>MUNNIER</b>	<b>Émilie</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIAUD-MASSUARD</b>	<b>Marie-Claude</b>	CHIMIE ORGANIQUE

#### **7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS**

<b>ANTIER</b>	<b>Daniel</b>	PHARMACIE CLINIQUE
<b>ARLICOT</b>	<b>Nicolas</b>	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
<b>EMOND</b>	<b>Patrick</b>	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
<b>GIRAUDEAU</b>	<b>Bruno</b>	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
<b>LANOTTE</b>	<b>Philippe</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>POUPLARD</b>	<b>Claire</b>	HEMATOLOGIE
<b>THIBAULT</b>	<b>Gilles</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEMIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

<b>GUILLOTEAU</b>	<b>Denis</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
-------------------	--------------	-----------------------------

BARIN

Francis

MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 37 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD

Laura

PHARMACIE CLINIQUE

RESPAUD

Renaud

CHIMIE ANALYTIQUE &amp; HYDROLOGIE

**2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)**FOUCAULT  
MARLETAmélie  
JulienHEMATOLOGIE  
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE**1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)**

HILALI

Soukaïna

PHARMACOGNOSIE

**1 PRAG**

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

**3 CHARGÉS DE RECHERCHE**EPARDAUD  
MEVELEC  
MOIREMathieu  
Marie-Noëlle  
NathalieINRAE  
INRAE  
INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

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

*Date : 02/05/2022*

*L'étudiant*

*Mme AHODIKPE AMBOUROUE Madoé Loïs*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*

## **REMERCIEMENTS**

*A Monsieur Arnaud Lanoue, mon directeur de thèse,*

Je tiens à remercier dans un premier temps Monsieur Arnaud Lanoue, merci d'avoir dirigé ma thèse. Je vous remercie pour votre patience, votre disponibilité ainsi que pour le temps consacré à mon travail. Merci pour vos conseils et votre implication tout au long de cette thèse.

*A Madame Cécile Enguehard-Gueiffier, ma présidente du jury,*

Pour vos enseignements tout au long de mon parcours universitaire. Merci pour vos cours notamment ceux de phytothérapie qui ont suscité en moi un grand intérêt pour cette discipline.

*A Monsieur Pierre Bredeloux, jury de thèse*

Pour votre implication dans votre travail d'enseignant, pour votre exemple de rigueur tout au long de ces années à la faculté de pharmacie.

*A Madame Léa Carluier, jury de thèse*

Pour ton écoute, ta motivation. Merci d'avoir été là durant tout le processus de ma thèse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Je vous remercie pour l'intérêt et le temps porté à ma thèse.

*A ma mère, Nadine Ambouroue*

Pharmacienne passionnée, je te remercie pour l'exemple de courage et de force que tu es. Merci de m'avoir donné envie de faire ce beau métier, de soigner les gens et d'être un acteur de la société.

*A ma famille,*

A mes sœurs, Yollande, Aline, Thérèse, Karen et Kacelle, à mon père Tété et ma petite nièce Séléna. Une grande famille !! Merci pour les exemples que vous êtes, pour votre soutien malgré la distance.

*A mes amies d'enfance toujours présentes,*

A Paule-Amélie, à Louise, à Mina, à Livia. Merci de m'avoir toujours soutenue et supporté durant plus de la moitié de ma vie. Merci d'avoir été présente durant toute cette thèse qui est aussi la vôtre.

*A mes plus belles rencontres durant mes années étudiantes,*

A Muco, Nimbo, Merveille, Mickael, Fanny, Zeina, Promise, Pachely, Michel, Fred, Sarah, Léa, Clotilde, Mael, à Team Clocheville, aux Branquignolles et à mon partenaire Russell. Pour les moments passé ensemble à chanter, danser, manger et grandir.

*A tant d'autre....*

## Table des matières

### **En quoi l'élucidation de la voie de biosynthèse de l'ibogaïne peut-elle révolutionner la prise en charge des patients usagers de drogues ?**

Liste de tableaux.....	9
Liste de figures .....	10
Liste des abréviations .....	11
Introduction .....	13
1. Prise en charge actuelle des addictions aux opioïdes.....	15
1.1. Définitions .....	15
1.1.1. Substances psychoactives et opioïdes .....	15
1.1.2. Pharmacodépendance, addiction .....	16
1.1.3. Tolérance.....	17
1.1.4. Syndrome de sevrage .....	17
1.2. Épidémiologie.....	17
1.3. Conséquence sur la santé publique de l'usage illicite des substances psychoactives .....	18
1.4. Traitement de substitution aux opioïdes (TSO) .....	19
1.4.1. La méthadone .....	20
1.4.2. La buprénorphine haut dosage .....	20
1.4.3. Sulfate de morphine.....	21
1.4.4. Nouvelles voies dans le traitement des addictions aux opioïdes. ....	21
1.4.5. Impact des TSO.....	22
1.4.6. Le mésusage des MSO.....	22
1.4.7. Décès liés à l'usage des MSO .....	23
1.4.8. L'arrêt d'un MSO .....	23
2. Ibogaïne : nouvelle approche thérapeutique et prometteuse .....	25
2.1. Introduction.....	25
2.2. Iboga et bwiti.....	27
2.3. Statut légal de l'iboga.....	30
2.4. Culture et approvisionnement .....	31
2.5. Mécanisme d'action.....	33
2.5.1. Récepteur NMDA .....	34
2.5.2. Les récepteurs opioïdes .....	34
2.5.3. Transporteurs de la sérotonine SERT .....	35
2.5.4. Les transporteurs dopaminergiques .....	35
2.5.5. Récepteurs sigma .....	36
2.6. Pharmacocinétique .....	37

2.7.	Effet de l'iboga .....	38
2.8.	Efficacité chez l'homme .....	39
2.8.1.	Etude d'Alper <i>et al.</i> en 1999 (56) .....	39
2.8.2.	Etude de Schenberg <i>et al.</i> 2014 (57) .....	41
2.8.3.	Étude récapitulative décrivant les effets anti-addictifs de l'ibogaïne : .....	42
2.9.	Étude sur l'efficacité au long cours de l'ibogaïne (58) .....	45
2.10.	Effets indésirables .....	49
2.11.	La toxicité .....	50
2.11.1.	Cardiotoxicité .....	50
2.11.2.	Neurotoxicité .....	51
2.12.	Interactions .....	53
2.13.	Morts dues à l'ibogaïne .....	54
3.	Voies d'obtention de l'ibogaïne .....	56
3.1.	Extraction de l'ibogaïne à partir de <i>Tabernanthe iboga</i> .....	56
3.2.	Purification des alcaloïdes totaux .....	57
3.3.	Hémi-synthèse de l'ibogaïne à partir de la Voacangine .....	58
3.4.	Études sur la pureté des échantillons d'iboga obtenus par internet .....	59
3.5.	Biosynthèse de l'ibogaïne .....	62
3.5.1.	Les étapes de biosynthèse de l'ibogaïne .....	63
3.5.1.1.	Biosynthèse de la strictosidine .....	64
3.5.1.2.	Biosynthèse de la stemmadénine .....	65
3.5.1.3.	Biosynthèse de la coronaridine .....	66
3.5.1.4.	Biosynthèse de l'ibogaïne .....	67
4.	Conclusion .....	69
5.	Bibliographie .....	70



## Liste de tableaux

Tableau I : Caractéristiques démographiques et de consommation de drogues des sujets de l'étude Alper et al. en 1999 (57) .....	40
Tableau II: Sevrage aux opioïdes avec l'ibogaïne : résultats d'après l'étude (57) .....	41
Tableau III : Série de cas en ouvert et essais cliniques décrivant les effets anti-addictifs de l'ibogaïne .....	43
Tableau IV : Scores ASIC au départ du prétraitement et 1, 3, 6, 9 et 12 mois, et jours sans opioïdes .	47
Tableau V : description des échantillons.....	61

## Liste de figures

Figure 1 : Évolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée* parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives entre 2010 et 2018(1).....	23
Figure 2 : écorce de racines de Tabernanthe iboga (20) .....	25
Figure 3 : Tabernanthe iboga (22).....	26
Figure 4 : cérémonie d'initiation de au bwiti (29) .....	28
Figure 5 : bain de purification d'occidentaux avant le rituel (32).....	29
Figure 6 : molécule d'ibogaïne .....	33
Figure 7: molécule noribogaïne .....	33
Figure 8 : métabolisation de l'ibogaïne en noribogaïne .....	37
Figure 9 : Mécanisme suggéré d'induction d'arythmie cardiaque par l'ibogaïne (63).....	50
Figure 10 : dégénérescences de cellules de Purkinje de rat 7 jours après la prise de 100mg/kg d'ibogaïne (66).....	52
Figure 11 : procédé d'extraction en solution aqueuse d'acide (75) .....	58
Figure 12 : hémi-synthèse de l'ibogaïne à partir de la voacangine (75).....	59
Figure 13 : biosynthèse de la strictosidine .....	64
Figure 14 : biosynthèse de la stemmadénine.....	65
Figure 15 : biosynthèse de l'acétate de stemmadénine .....	66
Figure 16 : biosynthèse de la coronaridine.....	67
Figure 17 : voie d'obtention possible de l'ibogaïne .....	68

## Liste des abréviations

**AFSSAPS** : agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

**AIM** : alcaloïde indolique monoterpénique

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ASI** : index de sévérité de l'addiction

**ASIC** : ASI composite

**CPAM** : caisse primaire d'assurance maladie

**CSAPA** : centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

**DPAS** : dihydro-précondylocarpine acétate synthase

**GS1** : geissoschizine synthase 1

**I10H** : ibogaïne 10-hydroxylate

**MSO** : Médicaments de substitution aux opioïdes

**N10OMT** : 10-ométhylate

**NAPDH** : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**OEDT** : décès liés à la drogue

**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**PAS** : précondylocarpine acétate synthase

**PNAE** : polyneuridine aldéhyde estérase

**SAT** : stemmadénine O-acétyltransférase

**SGD** ; strictosidine  $\beta$ D-glucosidase

**SNC** : Système nerveux centra

**SNC** : système nerveux central

**STR** : strictosidine synthase

**TA :** alcaloïdes totaux

**TDC :** tryptophane décarboxylase

**TiCorS :** T.iboga coronaridine synthase

**TiDPAS :** iboga dihydro-precondylocarpine acetate synthase

**TiPNAE1 :** T. iboga polyneudridine aldéhyde estérase-like 1

**TSO :** traitement de substitution aux opioïdes

**UNODC :** l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime

## Introduction

La situation mondiale actuelle des usagers d'opioïdes (légale ou illégale) est tellement préoccupante que l'on parle aujourd'hui de « crise » des opioïdes. Pour endiguer ce phénomène peu de molécules pharmacologiques sont disponibles. Les traitements actuels consistent à remplacer l'usage illicite d'opioïde par l'usage de substituts légaux agonistes des récepteurs opioïdes, appelés aussi médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), tels que la méthadone, la buprénorphine et l'oxycodone principalement et ensuite à stabiliser cet usage. On constate cependant que cet usage de substance licite peut être détourné et entraîner des décès principalement par surdosage. En 2018 l'étude DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) réalisée en France a montré que 48% des décès liés à l'usage d'opioïdes sont dus à la consommation de MSO (1).

La prise en charge de ces addictions est un réel problème de société. Les recherches continuent pour trouver un moyen efficace et sécurisé de traiter les addictions aux opioïdes et diminuer les décès par surdose. Parmi ces moyens, l'iboga et son principal alcaloïde ibogaïne ouvrent une nouvelle voie dans la prise en charge des usagers de drogues de par son mécanisme d'action différent des molécules disponibles sur le marché. Cette plante utilisée dans les rites et coutumes gabonais laisse entrevoir une lueur d'espoir pour les usagers de drogues. Le traitement à l'ibogaïne a pour but de diminuer voir de faire disparaître les signes de sevrage pour un individu souffrant d'addition aux opioïdes.

Son efficacité a été démontrée par plusieurs études et témoignages ce qui a entraîné une augmentation de l'intérêt porté à cette molécule par des spécialistes en addictologie au niveau mondial. Le nombre de cliniques spécialisées dans le traitement des addictions par l'iboga et l'ibogaïne se multiplie.

Cependant plusieurs problèmes restent à être résolus si l'on veut que l'ibogaïne soit un traitement phare contre l'addiction. La plupart de l'iboga utilisé dans le monde provient du Gabon et, victime de son succès international, la plante est menacée d'extinction. De plus, du fait que cette substance entraîne des hallucinations, elle est classée comme substance illicite dans plusieurs pays, notamment la France. L'accès à cette plante et à cette molécule est difficile et peu ou pas réglementé.

En 2019, la voie de biosynthèse de l'ibogaïne à partir de *Tabernanthe iboga* a été élucidée, ce qui laisse entrevoir un espoir dans la production d'ibogaïne par bio ingénierie et ainsi améliorer l'accessibilité à cette molécule, non seulement pour des patients atteints de toxicomanie mais aussi pour augmenter le nombre d'études sur cette molécule et ainsi sécuriser son administration.

Dans ma thèse je vais faire un état des lieux de la prise en charge actuelle des usagers de drogue, vous parler de l'iboga et de l'ibogaïne en prenant appui sur des études menées sur l'utilisation dans le traitement des addictions et dans un dernier temps je vous parlerai des voies d'extraction actuelles pour obtenir de l'ibogaïne puis de sa biosynthèse.

# 1. Prise en charge actuelle des addictions aux opioïdes

## 1.1. Définitions

### 1.1.1. Substances psychoactives et opioïdes

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), une substance psychoactive est une substance qui lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, les fonctions cognitives ou l'affect. Elle peut modifier les sensations ressenties par l'utilisateur, ses perceptions, son humeur, ses sentiments ou encore sa motricité. Un psychoactif peut être issu de la nature (plantes, champignons...) ou issu de la synthèse par l'homme (médicaments, héroïnes...). Il peut mener à une dépendance voire à une addiction.

On peut distinguer deux types de psychoactifs, les licites, réglementés, qui correspondent au tabac, à l'alcool, la caféine et à certains médicaments principalement les antalgiques (codéine, fentanyl, oxycodone...) et les illicites qui correspondent juridiquement aux stupéfiants, produits interdits en France ou dont l'usage est contrôlé : le cannabis, la cocaïne, l'héroïne, les amphétamines, l'ecstasy... Dans cette classe de substance psychoactives nous allons nous intéresser aux opioïdes.

Les opioïdes sont des substances qui se lient aux récepteurs des opioïdes (mu, kappa et delta), ils peuvent être issus du pavot à opium, *Papaver somniferum* (morphine, codéine...) ou des analogues de synthèse (méthadone, héroïne, fentanyl). Cette classe de substance a une place importante dans la médecine humaine et animale, notamment pour ses effets analgésiques et/ou antalgiques, elle permet d'atténuer ou de supprimer la douleur. Elle peut aussi avoir des effets antitussifs (codéine), des effets hypnotiques. Parallèlement elle est utilisée pour ses effets psychotropes, dans un usage récréatif. Les usagers de ces substances recherchent dans ce cas des effets euphorisants, anxiolytiques, stimulants et/ou hallucinogènes.

Autres que ces effets recherchés, les opioïdes vont avoir des effets adverses, ils sont déprimeurs du système respiratoire, peuvent entraîner de la constipation, de la rétention urinaire, des vertiges, une altération de la vigilance. L'usage fréquent de ces substances entraîne au long terme de la tolérance, de l'addiction et souvent un syndrome de sevrage.

### 1.1.2. Pharmacodépendance, addiction

Le code de la santé publique définit la pharmacodépendance comme étant l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique (2).

L'addiction quant à elle se caractérise par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. La notion de conduite addictive comprend à la fois les addictions aux substances psychoactives (alcool, tabac, drogues illicites) mais également les addictions comportementales, sans substances psychoactives (jeux, par exemple) (3). Le trouble lié à l'usage (d'une substance ou non) peut être défini par l'existence d'au moins 2 des 11 critères de la classification DSM-5.

#### Critère de la classification DSM-V (4) :

- Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (*craving*)
- Perte de contrôle sur la qualité et le temps dédié à la prise de la substance ou au jeu
- Temps consacré à la recherche de substance ou de jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage si arrêt de la substance brutal
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activité réduite au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Présence de 2 à 3 critères : addiction faible

Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée

Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère.



### 1.1.3. Tolérance

La tolérance est définie par une diminution des effets produits par une même dose de drogue, c'est-à-dire une perte de sensibilité à la substance. Pour ressentir les mêmes effets, l'utilisateur de drogue doit consommer des doses de plus en plus fortes ou augmenter la fréquence des prises (5).

### 1.1.4. Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage, ou « *craving* », correspond à un ensemble de symptômes autant physiques que psychiques qui apparaissent du fait d'un arrêt brutal de la consommation d'une substance psychotrope consommée de façon répétée, prolongée ou massive. Les symptômes physiques comprennent la tachycardie, la mydriase, la piloérection, la rhinorrhée, les crampes musculaires et abdominales, l'insomnie, les nausées et vomissements et les diarrhées.

Les symptômes psychiques comprennent l'anxiété, l'irritabilité, les troubles du sommeil, la dépression et une recherche compulsive du produit. Le délai d'apparition de ce syndrome dépend de la demi-vie de l'opioïde consommé. Les opioïdes avec une demi-vie courte comme l'héroïne (entre 3h et 5h) sont associés à un début de syndrome de sevrage dès les 12h après la dernière consommation, tandis que les opioïdes avec une longue demi-vie comme la méthadone (96h), peuvent entraîner des syndromes de sevrage après 1 à 3 jours. La durée du syndrome est généralement en corrélation avec la demi-vie de l'opioïde, l'héroïne par exemple entraîne un syndrome qui dure entre 4 et 5 jours tandis que la méthadone entraîne un syndrome qui dure entre 7 et 14 jours (6–8).

## 1.2. Épidémiologie

D'après le rapport mondial sur les drogues de 2019 de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC), on estime qu'il y aurait 53 millions de consommateurs d'opioïdes dont 35 millions de personnes dans le monde souffrant de troubles liés à l'usage de drogues. Parmi ces personnes seule 1 personne sur 7 reçoit un traitement. Les opioïdes sont responsables de 390 000 décès en 2017. En 2017, on note que 11 millions de personnes se sont injectées des drogues, dont 1.4 million vivant avec le VIH et 5.6 millions avec l'hépatite C (9).

En France selon le rapport de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), en 2017, on note 350 000 usagers problématiques de drogues, dont 110 000 qui ont pratiqué une injection intraveineuse au cours de l'année. 432 décès ont été signalés en relation avec l'abus de médicaments et de substances. Ces décès surviennent principalement chez les usagers de drogues, 78% de ces décès sont attribuables à la consommation / surconsommation d'opioïdes : 45% dus aux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) et 25% dus à la consommation d'héroïne (10).

### 1.3. Conséquence sur la santé publique de l'usage illicite des substances psychoactives

La prise régulière d'opioïdes entraîne une installation de l'addiction. Les conséquences néfastes de celles-ci peuvent être immédiates ou sur le long terme. Sur le moment l'utilisateur peut ressentir une euphorie, une perte de contrôle, une désinhibition et ainsi avoir des comportements dangereux comme le fait de conduire sous l'action des opioïdes. Dans le plus extrême des cas l'utilisateur peut faire une surdose qui peut entraîner la mort. Du fait de l'exposition chronique et répétée de la drogue, des phénomènes de tolérance et de sevrage vont apparaître. La substance va envahir progressivement le quotidien de l'utilisateur, ce qui aura des répercussions délétères sur sa vie de famille, sa vie relationnelle et professionnelle. Elle entraîne un risque progressif d'isolement, de marginalisation et de stigmatisation.

Les addictions ont une répercussion sur tous les aspects de la vie de l'utilisateur, notamment des répercussions médicales avec une augmentation de l'impulsivité, des troubles de mémoire, de l'attention et d'humeur. La consommation chronique aura des conséquences neurologiques et augmente le risque de psychose. L'injection de drogue augmente aussi le risque de transmission de maladies infectieuses comme le VIH ou l'hépatite C (11).

## 1.4. Traitement de substitution aux opioïdes (TSO)

Pour prendre en charge les addictions aux opioïdes, on met en place des traitements de substitution aux opioïdes (TSO). Ces TSO correspondent à une prise en charge pluridisciplinaire du patient ; une prise en charge psychologique, sociale et médicale avec notamment l'usage de médicament de substitution aux opioïdes (MSO). Les MSO vont se fixer sur les récepteurs aux opioïdes, et avoir une action agoniste des récepteurs mu, ils vont agir de façon continue dans l'organisme et éviter le « pic » dû à l'injection de la drogue (héroïne).

L'objectif de cette prise en charge est de permettre aux patients de modifier leur consommation et leurs habitudes de vie pour retrouver une meilleure santé et une meilleure qualité de vie. Cela passe par le soulagement du syndrome de manque, le fait de diminuer, voire de cesser la consommation des opioïdes illicites, de parvenir à une abstinence complète d'opioïdes (y compris de MSO).

La prise en charge médicamenteuse des usagers de drogue en France est relativement récente. En effet la mise sur le marché du Subutex® buprénorphine de haut dosage (BHD) et de méthadone sirop en France n'a eu lieu qu'en 1995. En 2006 la Suboxone® : BHD + naloxone (antagoniste pur, compétitif et spécifique des opioïdes) reçoit une autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée en Europe pour éviter les mésusages de la buprénorphine en intraveineuse (IV). En 2012 la Suboxone® est commercialisé en France (1). En 2007, la méthadone sous forme de gélule reçoit l'AMM par procédure nationale. Sa prescription se fait chez les patients traités par la méthadone sirop depuis au minimum une année et dont le traitement est stabilisé (12).

En France, deux molécules ont une AMM dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, ce sont la méthadone (sous forme de sirop ou de gélule) et la buprénorphine de haut dosage (BHD). La buprénorphine peut être associée à la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes pour éviter le mésusage de la BHD, en aspiration nasal « snif » ou en injection.

La prise en charge des usagers de drogues par les MSO se divise actuellement en trois phases. La première phase, la phase d'induction du traitement consiste à supprimer les symptômes physiques liés au manque de la drogue. La deuxième phase sert à réduire les symptômes psychiques et la dernière phase, la phase de maintien doit permettre à l'usager d'arrêter la

consommation des opioïdes. Le but étant de réduire la posologie en MSO sans forcément son arrêt. Ces médicaments sont soumis à une prescription médicale et à un suivi renforcé.

En 2017 selon l'OFDT, 107 520 personnes ont reçu un traitement par BHD dont 7 620 en association avec de la naloxone, et 61 700 sous méthadone, dont 42 700 sous forme de gélules et 26 620 en sirop (13).

#### 1.4.1. La méthadone

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs mu opioïdes, elle est disponible *per os* sous plusieurs formes : en sirop et en gélule sous plusieurs dosages différents. En sirop unidose, les dosages sont de 5mg/3,75ml ; 10mg/7,5ml ; 20mg/15ml ; 40mg/15ml et 60mg/15ml. Et en gélule, ils sont de 1, 5, 10, 20 et 40mg par gélule. Sa demi-vie est longue, donc la prise de méthadone se fait en général par 1 prise quotidienne excepté chez les métaboliseurs rapides où il peut y avoir 2 prises quotidiennes. Du fait de son action agoniste pure, il n'y a pas de dose plafond.

Seuls le CSAPA (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie) ou un établissement de soin avec des médecins spécialisés en addictologie et en psychiatrie peuvent initier la prescription de méthadone. Le renouvellement quant à lui peut être réalisé par tout médecin. La primo prescription est sous forme de sirop. Le passage à la forme gélule ne peut être effectué qu'après au moins 1 an de traitement par méthadone en sirop et si le patient est demandeur. La méthadone suit la réglementation des stupéfiants. La prescription de méthadone se fait sur une ordonnance sécurisée avec le nom de la pharmacie devant délivrer le médicament et est limitée à 14 jours pour la forme sirop et à 28 jours pour la forme gélule. Sa délivrance est limitée à 7 jours sauf mention contraire du prescripteur sur l'ordonnance.

#### 1.4.2. La buprénorphine haut dosage

La BHD est un agoniste partiel des récepteurs mu et un antagoniste des récepteurs kappa et delta des opioïdes. Elle est disponible en France sous deux formes, en comprimé sublingual et en lyophilisat oral, à des dosages différents. En sublingual les dosages sont de 0.4, 2, 4, 6 et 8mg. En lyophilisat oral, ils sont de 2 et 8 mg. La prise de BHD est quotidienne, de préférence le matin. Sa demi-vie est assez courte mais elle a une forte fixation tissulaire.

La Suboxone® est l'association de buprénorphine haut dosage et de naloxone. On la retrouve sous trois dosages différents 2/0,5mg ; 4/1mg et 8/2mg en sublingual. La naloxone est un antagoniste des récepteurs morphiniques. Cette molécule n'a aucun intérêt si le médicament est bien pris c'est-à-dire en sublingual car elle est soumise à l'effet de premier passage hépatique. Cependant son action permet d'éviter les mésusages, la prise du médicament en intraveineuse ou en intranasal. Le patient va se retrouver avec un syndrome de sevrage.

La primo-prescription de buprénorphine peut être effectuée par tout médecin, et est soumise à la réglementation des médicaments de la liste I, assimilés aux stupéfiants. La durée maximale de prescription est de 28 jours sur une ordonnance sécurisée avec le nom de la pharmacie noté sur la prescription. La délivrance est fractionnée en 7 jours sauf mention du prescripteur sur l'ordonnance, elle pourra être fractionnée en 14 jours ou en 28 jours maximum.

#### 1.4.3. Sulfate de morphine

Le sulfate de morphine, notamment le Skénan®, peut être utilisé comme MSO ; il ne possède pas d'AMM dans le traitement des addictions mais son usage est accepté si le médecin-conseil de la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) a donné son aval après une demande du médecin traitant en charge du patient. Cette prescription est effectuée en cas de contre-indication à la BHD ou à la méthadone, ou en seconde intention en cas d'échec avec la méthadone. Le sulfate de morphine est un agoniste pur des récepteurs opioïdes, il est utilisé pour cette indication *per os*.

Il est classé comme stupéfiant et nécessite une ordonnance sécurisée avec la mention inscrite de façon manuscrite « en concertation avec le médecin-conseil ». Cette utilisation n'est pas recommandée car il est souvent détourné. Le consommateur l'injecte au lieu de l'ingérer.

#### 1.4.4. Nouvelles voies dans le traitement des addictions aux opioïdes.

De nouveaux traitements sont apparus depuis quelques années pour le traitement des personnes addictes. On a par exemple un implant sous-cutané de buprénorphine Sixmo® (contient 74.2mg de buprénorphine) qui a reçu une AMM européenne en juin 2019(14). Ce médicament n'est pas encore commercialisé en France. L'implant a une durée d'action de 6 mois, ce qui permet de délivrer une dose faible et constante de buprénorphine dans l'organisme du patient. Ce traitement est réservé aux patients adultes cliniquement stabilisés (qui ne consomment plus

d'héroïne depuis au moins 30 jours) et pour lesquels la posologie ne dépasse pas 8mg/jour de buprénorphine en sublingual (14). La durée de prescription est de 12 mois maximum. Cette forme a pour principal avantage sa voie d'administration et sa durée d'action, le patient n'a pas à prendre un médicament quotidiennement et cela permet aussi d'éviter les mésusages. Une étude américaine effectuée en 2016 pour mesurer l'efficacité de cette forme comparée à la voie sublinguale montre une différence significative dans l'abstinence aux drogues au bout de 3 mois de traitement. Dans le groupe de patients traités avec l'implant à la buprénorphine, l'abstinence est supérieure et maintenue plus longtemps. On constate cependant dans les deux groupes étudiés autant de *craving* et de symptômes de manque (15,16).

#### 1.4.5. Impact des TSO

Au début de la prise en charge des usagers de drogues par les MSO, on observe une chute du nombre de décès par surdose de produits stupéfiants. Il a chuté de 84% entre 1995 et 2001 (17) (18). On observe ensuite une hausse du nombre de décès à partir des années 2000, notamment due à l'augmentation de l'usage d'héroïne en France.

L'utilisation de MSO permet l'entrée de l'usager dans le système de soin, ce qui permet *in fine* de réduire la mortalité, la morbidité et les dommages sociaux.

#### 1.4.6. Le mésusage des MSO

Les MSO peuvent être détournés et revendus via un trafic illégal (marché noir, troc) dans un but récréatif ou lucratif. Ils peuvent être utilisés de façon non conforme aux prescriptions médicales, sniffés, inhalés ou injectés (1). Ces phénomènes peuvent augmenter le risque de décès imputable aux MSO, notamment des décès par surdose survenant en dehors de suivis médicaux ou chez des sujets naïfs. Ce risque est majoré par la consommation d'alcool ou de benzodiazépines.

On peut noter aussi que l'usage du sulfate de morphine comme MSO présente des risques, les patients peuvent l'injecter au lieu de l'ingérer, ce qui augmente le risque de surdose. Le risque d'hospitalisation pour surdose au début du traitement par MSO du sulfate de morphine est 3.8 fois plus élevé par rapport à la buprénorphine et 2.0 fois plus élevé par rapport à la méthadone (19).

#### 1.4.7. Décès liés à l'usage des MSO

L'enquête DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), recense depuis 2002 les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives en France et permet d'identifier les substances impliquées. Seules les données concernant les décès directs pour lesquels une ou plusieurs substances ont directement entraîné le décès y sont notifiées. L'enquête ne prend pas en compte les décès indirects pour lesquels une des substances psychoactives a pu contribuer au décès par des troubles du comportement ayant entraîné une chute, une noyade, par des suicides ou par des accidents de la voie publique.

Cette enquête indique qu'en 2018, 464 décès sont directement liés aux substances psychoactives. 43% de ces décès impliquent les MSO, 35% dus à la méthadone et 8% à la buprénorphine (figure 1) (1).

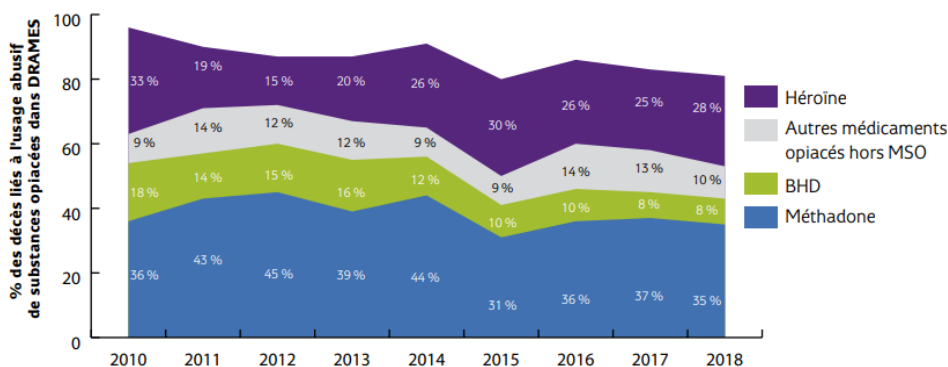


Figure 1 : Évolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée\* parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives entre 2010 et 2018(1)

\* Seuls les décès directement provoqués par un usage de drogues sont pris en compte. Plusieurs substances peuvent être impliquées dans un décès lorsqu'aucune substance prédominante n'a pu être mise en évidence.

Source : enquête DRAMES 2020

#### 1.4.8. L'arrêt d'un MSO

Le traitement par médicaments de substitution aux opioïdes est long, il s'étend sur plusieurs années en général. L'arrêt du traitement ne peut se faire qu'après la demande de l'utilisateur et en accord avec le médecin qui le suit pour son addiction. Pour ce, le patient doit être cliniquement

stable et informé du long processus de diminution des doses de MSO par pallier, puis de l'arrêt total. Il doit être bien encadré et suivi tout au long du parcours et même après pour réduire les risques de rechute ou de compensation avec d'autres substances addictives (alcool, cannabis ...).

Le sevrage est progressif, lent et difficile, il peut prendre plusieurs mois ou plusieurs années et être aussi bien douloureux psychologiquement que physiquement. Le patient peut subir une dépression, des insomnies rebelles et une fatigue résiduelle.

Aucun médicament efficace et sûr n'a encore été mis sur le marché. L'ibogaïne pourrait ouvrir une nouvelle voie dans la prise en charge des usagers de drogues.



## 2. Ibogaïne : nouvelle approche thérapeutique et prometteuse

### 2.1. Introduction

L'ibogaïne est le principal alcaloïde retrouvé dans l'écorce de racines de l'arbuste iboga ou *Tabernanthe iboga* (*T. iboga*) (figure 2). C'est une plante de la famille des Apocynacées retrouvée principalement en Afrique centrale notamment au Gabon, au Cameroun et au Congo, où l'écorce de ses racines est utilisée de façon empirique dans des rites et cérémonies traditionnelles. Aussi appelée éboka ou « Bois sacré », elle est la pièce centrale du rite initiatique bwiti pratiqué par le peuple Pygmée où on lui confère des propriétés divines, stimulantes, aphrodisiaques, curatives et psychologiques. L'écorce d'iboga est généralement séchée et ingérée en fines lamelles ou broyée en poudre.



Figure 2 : écorce de racines de *Tabernanthe iboga* (20)

*Tabernanthe iboga* (figure 3) peut atteindre une hauteur 4 à 6 mètres. Il a des fleurs jaunâtres ou rosées et produit des fruits pulpeux sucrés sans alcaloïdes psychoactifs. L'écorce de sa racine contient environ 6% d'alcaloïdes indoliques qui comprend notamment l'ibogaïne (à 80%), l'ibogaline (à 15%), de l'ibogamine et de la tabernanthine (à 5%) (21).



Figure 3 : *Tabernanthe iboga* (22)

En 1901 Dybowski et Landrin, sont les premiers à isoler la molécule ibogaïne de la plante Iboga (23). Ils ont ensuite mené de nombreuses expériences animales sur les effets de l'ibogaïne sur les systèmes circulatoires, respiratoires, nerveux et musculaires. Les principales utilisations médicales suggérées à cette époque sont dans le traitement de la neurasthénie, la régulation cardiaque et la stimulation de l'appétit.

En 1939 en France, est commercialisé un médicament sous le nom de LAMBARENE® contenant des extraits secs de racine de *Tabernanthe iboga* dosé à 8 mg d'ibogaïne environ par comprimé, avec une posologie de 2 à 4 comprimés par jour en fonction des besoins. Il était indiqué et prescrit comme stimulant et antidépresseur pendant une trentaine d'années avant d'être retiré du marché pour son usage détourné (dopage) et ses effets adverses liés à sa consommation à forte dose (24).

En 1962 Howard Lotsof un Américain âgé de 19 ans et souffrant d'addiction à l'héroïne teste l'ibogaïne comme nouvelle drogue. Après plusieurs heures de symptômes hallucinatoires, il s'aperçoit qu'il ne ressent plus de signes de manque liés à l'absence de consommation d'héroïne (25). Depuis l'iboga est étudiée pour ses vertus anti-addictives dans le monde (26). Des études

ont montré que l'ibogaïne est efficace pour réduire l'auto administration de morphine chez les rats et des rapports sur des cas efficaces sur l'homme ont confirmé ce fait (27). En plus de ses vertus pour traiter les addictions, l'iboga est également recherché pour ses actions psychologiques et spirituelles.

## 2.2. Iboga et bwiti

Au Gabon, toute la population connaît de nom la plante iboga. Bien que l'on connaisse son nom, seule une partie de la population l'a vue ou sait à quoi elle ressemble, en effet son usage et sa manipulation est réservée aux « initiés » de cultes traditionnels et principalement dans le culte bwiti. La prise d'iboga est aussi associée à de la « sorcellerie » et aux sciences occultes. Dans l'histoire orale du Gabon et de cette plante, ce serait le peuple Pygmée du bassin du Congo qui aurait transmis les connaissances sur son usage et ses « pouvoirs » spirituels et de guérison aux peuples Bantous du Gabon. Le nom iboga provient du terme boghaga qui signifie « soigner » en langue tsogho, une langue gabonaise, en référence aux vertus de la plante.

Le Bwiti vient du terme tsogho « bo-hete » qui signifie émancipation (28), c'est un rite initiatique chez les hommes et les femmes du Gabon qui permettrait une connexion spirituelle avec le divin. Il permettrait une rencontre avec « Dieu » et avec ses ancêtres. Le but de ce culte est une guérison physique et spirituelle de l'initié. L'initié passe par différentes étapes en passant par la « mort » puis par la résurrection, l'initiation fait de lui un nouvel homme, une nouvelle création qui a trouvé la « vérité ». L'initié devient alors banzi ce qui signifie en tsogho « celui qui a éclos, qui est sorti de sa coque, le libéré » (28).



*Figure 4 : cérémonie d'initiation de au bwiti (29)*

La cérémonie initiatique (figure 4) se déroule dans la forêt ou dans un temple bwiti et est dirigée par un « nganga » traduit par le terme « guérisseur ». En plus du nganga et de la personne ou des personnes à initier, un certain nombre de personnes déjà initiées sont présentes pour protéger la cérémonie des mauvais esprits. Elles chantent des chansons religieuses et dansent selon les traditions. La cérémonie se divise en plusieurs phases, dans un premier temps l'initié doit passer par une purification du corps et de l'intérieur de son corps. A l'aide de plantes émétiques il subit un lavage d'estomac. Si le sujet a consommé des substances telles que des drogues avant son initiation ce lavage peut durer plusieurs jours. Après le lavage de l'estomac l'initié va être lavé par le nganga par un bain rituel toujours à base de plantes.

Après cette purification du corps, l'initié allongé sur une natte ou des feuilles de bananier va consommer la racine de l'iboga soit sous forme de poudre soit sous forme rappée. L'initié passe dans un état comateux qui correspond symboliquement à sa mort. Durant cette étape il va effectuer un « voyage spirituel » et quitter son corps en esprit et entrer dans le monde spirituel où il fera la rencontre du divin, de dieu et/ou de ses ancêtres. Pendant ce temps il peut aussi faire un « voyage dans le temps » et revoir toute sa vie, certains des banzis seraient remontés au moment de leurs conceptions. Vient ensuite le temps de la « renaissance » ou



« résurrection ». Le banzi va être rebaptisé par les esprits, aura la possibilité de se connecter, de communiquer avec eux et d'avoir une aide pour la suite de sa vie (24,30,31).

Après l'initiation, le banzi s'il était sujet à une addiction, à une dépression ou une psychose en sera guéri.

Plusieurs occidentaux ayant entendu parler de l'iboga ont effectué le voyage jusqu'au Gabon dans le but d'être initié et ainsi avoir une solution pour leurs problèmes d'addictions ou psychologiques (figure 5).



*Figure 5 : bain de purification d'occidentaux avant le rituel (32)*

On voit s'ouvrir à travers le monde de plus en plus de cliniques spécialisés dans le traitement des addictions utilisant l'iboga et l'ibogaïne comme traitement phare. Ceci entraîne une hausse de la demande internationale. En plus de ses propriétés anti-addictives, l'iboga est aussi recherché pour ses propriétés psychoactives dans le cadre de cérémonie « traditionnelle » du fait de ses bienfaits dans la psychothérapie.

### 2.3. Statut légal de l'iboga

Dans la plupart des pays, l'iboga et son utilisation ne sont pas réglementés. Les Etats-Unis, le Danemark, la Belgique, la Suède, la Suisse l'ont rendu illégale du fait de ses propriétés hallucinogènes. En France l'iboga (*T.iboga*) et l'ibogaïne sont inscrites dans la liste des stupéfiants depuis 2007 (33). Sa consommation, sa commercialisation sont interdites par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé). Cette décision fait suite au décès en 2005 d'un homme en France ayant consommé une infusion d'iboga pour traiter sa toxicomanie et s'insère dans un contexte international de plusieurs décès suite à l'ingestion d'iboga. L'ibogaïne est reconnue en Nouvelle-Zélande, au Brésil, au Mexique et en Afrique du Sud et peut être prescrite pour le traitement de la toxicomanie.

La plupart de l'iboga utilisé dans le monde provient du Gabon, victime de son succès international, la plante est menacée d'extinction. L'association *Blessings of Forest* dénonce un trafic illégal exponentiel, elle estime qu'environ douze tonnes de racines de *Tabernanthe iboga* sortent du Gabon chaque année. Les principaux contrebandiers passeraient par le Cameroun pour les revendre sur internet, à des cliniques situées au Mexique, en Nouvelle-Zélande et dans le reste du monde (34). Le Gabon a légiféré sur l'exportation de l'ibogaïne, elle classe *Tabernanthe iboga* comme une espèce en danger. Le ministère des Forêt et de l'environnement gabonais a émis en 2019 un arrêté (arrêté n°0001/MFEPC/CAB-M du 4 février 2019) pour suspendre « à titre conservatoire » l'exportation de l'iboga sous toutes ses formes. L'arrêté précise que « des autorisations spéciales d'exportation peuvent être accordées, à titre exceptionnel et après avis technique des services de la direction générale des Industries, du commerce, du bois et de la valorisation des produits forestiers, par le ministre en charge des forêts » (34). Cet arrêté ne concerne que l'iboga récolté en milieu naturel. L'exportation de l'iboga cultivé et récolté sur des terres privées est donc normalement légale, cependant aucune autorisation d'exportation n'a encore à ce jour été traitée par le ministère des Eaux et Forêt.

## 2.4. Culture et approvisionnement

La plante *Tabernanthe iboga* est présente naturellement dans l'Afrique équatoriale, on la trouve principalement au Gabon mais aussi au Congo Brazzaville, en République Démocratique du Congo, au Cameroun et en République Centre Africaine. On la retrouve sur l'ensemble du territoire Gabonais au niveau du bord de mer et jusqu'à 1500 mètres d'altitude sur les plateaux montagneux. On la retrouve dans des forêts marécageuses et en lisière de rivière et même dans des savanes humides. La dissémination de graines de *Tabernanthe iboga* fraîches permettent la multiplication de l'espèce. La germination de ces graines est irrégulière, elle peut être de quelques semaines à quelques mois. Il faut attendre 5 à 6 ans pour obtenir une plante mature. La floraison et la fructification de cet arbuste se produisent tout au long de l'année avec des pics en saison sèche entre septembre et février. Pour mûrir les fruits ont besoin de 5 à 6 mois. La récolte actuelle de l'arbuste entraîne une destruction massive des peuplements sauvages. Le fait d'arracher les plantes entières pour en récolter les racines détruit les prochaines collectes, de plus, la plante n'est pas replantée en forêt (23,35,36).

Le *Tabernanthe iboga* peut aussi être cultivé notamment dans des terrains familiaux. La multiplication de *Tabernanthe iboga* se fait par dissémination de graines ou par bouturage. Le bouturage consiste à partir d'un organe ou d'un fragment d'une plante à « cloner » celle-ci pour créer une nouvelle plante génétiquement identique.

Internet est la plaque tournante du trafic de l'iboga et de l'ibogaïne. On peut les trouver sous plusieurs formes : l'écorce de racine d'iboga sous forme séchée, râpée ou broyée, des graines ou des teintures mère. L'ibogaïne peut être sous forme de chlorhydrate d'ibogaïne (ibogaïne HCl), des extraits d'alcaloïdes totaux (TA) ou d'extraits d'alcaloïdes totaux purifiés (PTA) qui ne contiennent que trois alcaloïdes de *T. iboga* : l'ibogaïne, l'ibogaline et l'ibogamine. Les prix sont élevés, on peut par exemple avoir 3 grammes d'ibogaïne sous forme HCl extraite de « *Tabernanthe* » pour 609.00 euros (hors taxes) (37).

En plus de *Tabernanthe iboga*, les alcaloïdes type iboga peuvent aussi être retrouvés dans d'autres espèces de la famille des Apocynacées telles que dans *Tabernanthe manii*, *Ervatamia officinalis*, *Tabernaemontana bovina*, *Voacanga thouarsii*. Cependant le rendement d'extraction d'ibogaïne est très faible.

Un autre moyen d'obtenir de l'ibogaïne est de la héli-synthétiser à partir de la voacangine, alcaloïde retrouvé dans l'écorce du tronc et des racines de *Voacanga africana* (*V.africana*). Contrairement à *T.iboga*, *V.africana* est un arbuste de la famille des apocynacées très répandu dans toute l'Afrique tropicale et sa culture est plus importante. La plante s'adapte à différents types de sol et peut résister aux inondations. Grâce au bouturage on peut obtenir des plantes matures, qui produisent des fruits dès la deuxième année après le bouturrage. Un marché régulier d'exportation entre l'Afrique et l'Europe existe depuis les années 1980. En médecine traditionnelle *V.africana* est utilisée pour ses vertues anti-diarrhéique, antibactérienne et antispasmodique (38,39).

Le fait que le commerce de *Tabernanthe iboga* et de ses extraits alcaloïdes ne soient pas réglementé entraîne plusieurs problèmes. Il existe des problèmes de maintien de la ressource naturelle car l'exploitation actuelle de l'arbuste au Gabon entraîne du braconnage et une surexploitation. Le commerce est dirigé par le marché noir. De plus, on observe également un problème de sécurité du fait de l'absence de mesure de qualité et de quantification de l'ibogaïne dans les extraits (34). Il peut y avoir beaucoup de contrefaçons ou des étiquetages erronés ce qui peut entraîner des effets indésirables graves où le décès du consommateur.



## 2.5. Mécanisme d'action

L'ibogaïne (figure 6), appelée également 12-méthoxy-ibogamine est un alcaloïde mono-indolique de formule moléculaire :  $C_{20}H_{26}N_2O$ , sa masse moléculaire est de 310.433 g/mol. Sous l'action de la lumière et de la chaleur l'ibogaïne est décomposée, elle est lévogyre dans 95% d'éthanol donc on peut aussi le nommer en (-) -ibogaïne.

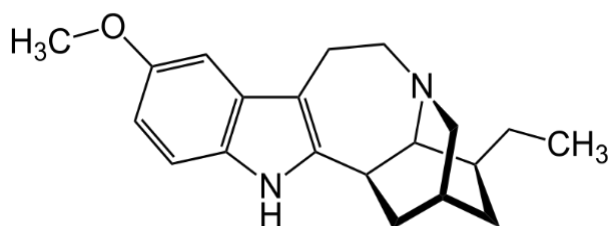


Figure 6 : molécule d'ibogaïne

Son principal métabolite actif est la noribogaïne (figure 7). Aussi appelé 12-hydroxyibogamine, elle a été identifiée pour la première Fois en 1995 par Mash (40) (41)

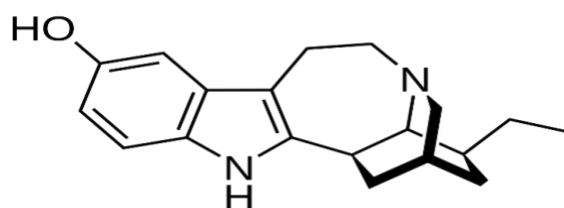


Figure 7: molécule noribogaïne

L'ibogaïne a une activité pharmacologique complexe et les mécanismes qui interviennent dans son action ne sont pas tous élucidés. Elle est non sélective d'un récepteur et va avoir des interactions avec plusieurs neurotransmetteurs liés à l'addiction et à la consommation de substances addictives. Son action implique la médiation avec plusieurs classes de récepteurs et de transporteurs neurologiques (42). L'ibogaïne possède de faibles affinités pour plusieurs sites

de liaison dans le système nerveux central (SNC), notamment avec le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), les récepteurs mu et kappa opioïdes, sigma2, les canaux sodiques et le transporteur de la sérotonine. Les études fonctionnelles ont aussi démontré que l'ibogaïne possède une activité significative en tant qu'antagoniste du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (43).

#### 2.5.1. Récepteur NMDA

Chez les vertébrés, le glutamate est un neurotransmetteur excitateur du système nerveux. Il possède plusieurs types de récepteur dont le récepteur ionotrope NMDA ; cette neurotransmission est liée à la neuroplasticité de l'apprentissage et de la mémoire qui peut être associée à des comportements addictifs. Les troubles neurologiques aigus et les maladies neurodégénératives sont souvent le résultat d'un excès de glutamate dans les synapses du système nerveux. (43)

L'ibogaïne inhibe de manière compétitive la liaison de l'antagoniste de référence de la NMDA, la dizocilpine également appelé MK801, au complexe récepteur NMDA (canal ionique ligand dépendant) avec une affinité de 0.02-9.8 $\mu$ M. Des études fonctionnelles ont permis d'observer que l'action antagoniste de l'ibogaïne entraîne une réduction de la mort cellulaire induite par le glutamate dans les cultures neuronales de l'hippocampe, une prévention de la dépolarisation induite par le récepteur NMDA chez les motoneurones des grenouilles et une protection contre les convulsions induites par NMDA (43).

#### 2.5.2. Les récepteurs opioïdes

L'ibogaïne se lie aux récepteurs mu-opioïdes et aux récepteurs kappa-opioïdes.

Elle se lie aux récepteurs mu-opioïdes avec une affinité comprise entre 0.13 et 26 $\mu$ M (43). D'après les études menées par Mash en 1998, elle aurait une action agoniste de ce récepteur. Cependant l'ibogaïne ainsi que la noribogaïne (métabolite actif) ne possèdent pas d'action anti nociceptive qui est l'une des principales actions des agonistes mu. Elles potentialisent les propriétés antalgiques de la morphine. L'action de l'ibogaïne sur ce récepteur reste encore à étudier. Chez les souris ayant développé une tolérance à la morphine, il a été démontré que

l'ibogaïne et la noribogaïne réduisent cette tolérance et augmentent l'effet de réduction de la douleur de la morphine chez ces souris mais pas chez les souris ne présentant pas de tolérance à la morphine (44,45).

L'action de l'ibogaïne sur les récepteurs kappa quant à elle est assez bien défini, elle possède une affinité comprise entre 2.2 et 30  $\mu$ M. Elle aurait une action agoniste de ces récepteurs. Les agonistes kappa-opioïdes pourraient imiter certains effets de l'ibogaïne, tels que la réduction de l'auto-administration de la cocaïne et de la morphine (43).

Contrairement à la morphine, agoniste de récepteurs opioïde, l'ibogaïne n'a pas d'action directe sur la douleur, elle ne pourra pas être utilisée comme antalgique comme les autres morphiniques.

#### 2.5.3. Transporteurs de la sérotonine SERT

L'ibogaïne se lie aux transporteurs de la sérotonine (SERT) de façon non compétitive, en empêchant la recapture de la sérotonine ce qui entraîne une augmentation du taux de sérotonine dans le noyau accumbens. Ce dernier jouant un rôle central dans le circuit de la récompense. L'action de l'ibogaïne sur ces récepteurs est similaire à un inhibiteur de la recapture sélective de la sérotonine comme la fluoxétine (46). L'ibogaïne possède une affinité pour ces transporteurs comprise entre 0.55 et 10  $\mu$ M. L'ibogaïne inhibe la recapture de la sérotonine par les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> en se liant au transporteur de la sérotonine. L'action de l'ibogaïne sur les récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> est susceptible d'entraîner des effets psychédéliques (43).

Du fait de son action sur ces récepteurs, des études sont en cours pour démontrer les effets antidépresseurs de l'ibogaïne et de son principal métabolite la noribogaïne (46).

#### 2.5.4. Les transporteurs dopaminergiques

L'ibogaïne ne se lie pas aux récepteurs dopaminergiques, elle présente cependant une affinité pour les transporteurs de la dopamine comprise entre 1.5 et 4  $\mu$ M (47). Il a été montré que l'ibogaïne a inhibé l'absorption de la dopamine dans des cellules rénales de porcs. De plus, dans une étude sur des rats, on constate qu'après la prise d'ibogaïne les concentrations de dopamine ont diminué et les métabolites de celle-ci ont augmenté (47).

Le rôle de l'ibogaïne au niveau du système dopaminergique serait plus important. En effet après la prise d'ibogaïne, on constate que l'ibogaïne atténue les augmentations de la dopamine mésolimbique produite par la nicotine et par la morphine (47).

#### 2.5.5. Récepteurs sigma

L'ibogaïne est un agoniste sélectif de Sigma 2 (48), elle a une affinité de 0.9 à 1.8 $\mu$ M pour ce récepteur (43). L'action sur ce récepteur entraîne une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire par mobilisation des réserves contenues dans le réticulum endoplasmique, ce qui va modifier la morphologie cellulaire et causer ensuite une apoptose de la cellule. Ce récepteur a un rôle dans la modulation de la cytotoxicité. La mort cellulaire et les effets neurotoxiques de l'ibogaïne peuvent être dus, en partie, à l'action agoniste de ce récepteur (49).

La noribogaïne et la 18- méthoxy-coronaridine ne présentent pas d'affinité pour ce récepteur.

Le mode d'action de l'ibogaïne n'est à ce jour toujours pas complètement élucidé. Il semblerait que ce soit la synergie de son action sur l'ensemble de ces récepteurs qui explique son action anti addictive, notamment sur le blocage de l'auto-administration d'opioïdes. Des études supplémentaires doivent être menées pour expliquer totalement son action.

## 2.6. Pharmacocinétique

L'ibogaïne est une substance lipophile (passe la barrière hémato-encéphalique), on observe qu'une heure après son injection par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale à des rats, on la retrouve à des taux 100 fois plus élevés dans les tissus adipeux que dans le plasma. Après 12 heures les taux d'ibogaïne injectée par voie intrapéritonéale ont chuté de plus de 10 fois. En effet, on a un métabolisme de premier passage par le foie (50).

Le principal métabolite de l'ibogaïne, la noribogaïne (*O*-desméthylibogaïne ou 12-hydroxyibogamine) a été identifié par Mash en 1995 (40). L'ibogaïne subit dans le foie une *O*-déméthylation en C-12 par les enzymes des cytochromes P-450, le CYP-2D6 et à moindre mesure par le CYP-2C19 et le CYP3A4 (27) (51) (figure 8).

Du fait du polymorphisme de l'expression du cytochrome CYP-2D6, l'ibogaïne sera moins métabolisée en noribogaïne par des sujets dits « métaboliseurs lents », qui ne possèdent pas de copie du gène nécessaire à la synthèse du CYP-2D6. Chez les caucasiens 5 à 10% des personnes ne possèdent pas ce gène. Cet élément est important pour trouver le bon dosage en ibogaïne.

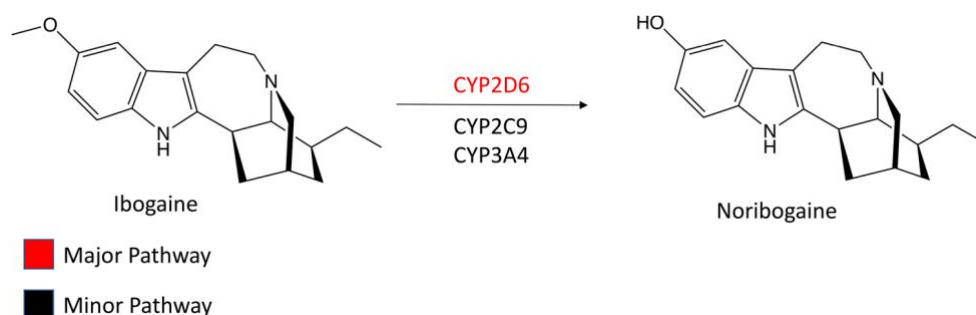


Figure 8 : métabolisation de l'ibogaïne en noribogaïne

L'ibogaïne possède une courte demi-vie chez l'homme, elle est de 4 à 7 heures tandis que la noribogaïne possède une demi-vie de 24 à 72 heures (27). Le corps prend 24 heures pour éliminer 90% d'une administration par voie orale de 20mg/kg d'ibogaïne (52). La majorité des effets de l'ibogaïne serait probablement due à la noribogaïne, qui est détectée pendant plusieurs jours dans le sang après l'ingestion de la dose initiale (53).

L'ibogaïne et la noribogaïne sont éliminés du corps par le système urinaire et le système intestinal (50).

La pharmacocinétique de cette molécule est assez bien comprise même si des mystères perdurent sur son mécanisme d'action.

## 2.7. Effet de l'iboga

Une cuillère à café remplie d'écorce de racine d'iboga produit un effet euphorique agréable. Une dose d'ibogaïne de 5mg/kg de poids corporel semble avoir des effets principalement stimulants (21).

Depuis que Losoft a découvert que l'ibogaïne pouvait avoir un rôle dans le sevrage de la dépendance aux opioïdes, près de 3400 personnes ont été traitées à travers le monde pour le sevrage aux opioïdes dans des cliniques médicales (43,54).

Dans le traitement de la dépendance aux drogues, l'ibogaïne est le plus souvent utilisée en extrait ou en sel (chlorhydrate HCl) et ingérée par voie orale aux doses de 4 à 25 mg/kg (43) (25,52). Des doses allant jusqu'à 30 mg/kg peuvent être utilisées chez les patients présentant une poly addiction.

Les effets se divisent en plusieurs phases. Environ une heure après l'administration orale d'ibogaïne, on observe chez les sujets une diminution de la coordination musculaire, une augmentation de la sensibilité à la lumière et aux sons, des nausées et vomissements accentués en cas de mouvement. Pendant les 4 à 8 heures suivantes, les patients vont subir des « rêves éveillés », des hallucinations suivies d'un état contemplatif de 12 à 24h. Ces rêves éveillés sont souvent des souvenirs autobiographiques, ils vont se rappeler des événements de leurs vies qui ont conduit à leurs dépendances. Pendant tout ce temps les patients ont des insomnies qui peuvent durer jusqu'à 72 heures après la prise d'ibogaïne (55).

Après l'administration de l'ibogaïne, on observe chez les patients une réduction significative des symptômes de manque (du fait de l'absence de la drogue, héroïne, cocaïne et méthadone) et un sevrage dans les 1 à 2 heures après l'ingestion. Le syndrome de sevrage s'arrête complètement dans les 24 à 48h après l'ingestion et est constaté une réduction ou un arrêt total de la consommation de substances addictives dans les semaines / mois après la prise d'ibogaïne (43,55).

## 2.8. Efficacité chez l'homme

En 2016, Dos Santos *et al.* ont réalisé une revue de littérature sur les effets anti-addictifs de l'ibogaïne et de son principal métabolite actif, la noribogaïne (55). Pour effectuer cette étude, des recherches bibliographiques ont été effectuées à l'aide des bases de données Pubmed, LILACS (base de données en ligne latino-américaine et caraïbéenne qui regroupe la littérature bibliographique en science de la santé) et Scielo, avec les mots clés suivants : « ibogaïne » ou « noribogaïne » et « humains » ou « addiction » ou « dépendance ». Les références ont été récupérées grâce à des recherches dans les bases de données électroniques et des recherches manuelles dans des listes de références des publications identifiées. Toutes les études publiées jusqu'au 2 juillet 2016 ont été incluses sans restriction linguistique. La revue ne comprend que les rapports de cas, et les études cliniques publiées dans des revues à comité de lecture et des livres et chapitres de livres indexés dans les bases de données mentionnées ci-dessus. Les sujets des études devaient avoir eu un diagnostic d'abus ou d'addiction aux drogues. Le principal comparateur considéré était les symptômes de manque avant le traitement.

Dans ma thèse je vais décrire deux études des huit études retenues et résumer l'ensemble des données dans un tableau récapitulatif.

### 2.8.1. Etude d'Alper *et al.* en 1999 (56)

Cette étude a été menée entre les Etats-Unis et les Pays-Bas, sur 33 personnes consommatrices d'héroïne avec ou sans méthadone traitées par l'ibogaïne dans un milieu non médical. Elle montre l'efficacité de l'ibogaïne dans la prise en charge des addictions aux opioïdes.

Avant le traitement les patients ont déclaré consommer de façon quotidienne en moyenne 0.64 +/- 0.5 g d'héroïne principalement par voie intraveineuse. Vingt-six d'entre eux la consommaient par injection intraveineuse, quatre par voie intranasale et trois en fumant. Ces patients ont reçu une dose d'ibogaïne de 19.3 +/- 6.9 mg/kg en per os. Les caractéristiques démographiques sont décrites dans le tableau I suivant.

Tableau I : Caractéristiques démographiques et de consommation de drogues des sujets de l'étude Alper et al. en 1999 (57)

<b>Genre</b>	<b>22 hommes, 11 femmes</b>
<b>Moyenne d'âge</b>	27.3 +/- 4.7 ans
<b>Origine ethnique</b>	32 caucasiens, 1 surinamais
<b>Consommation quotidienne moyenne d'héroïne</b>	0.64 +/- 0.50 grammes / jour
<b>Voie prédominante d'auto-administrations d'héroïne</b>	26 intraveineuses, 4 intranasale, 3 en fumant
<b>Durée moyenne de la consommation d'héroïne</b>	6.2 +/- 5.8 années
<b>Nombre de sujets avec usage concomitant de méthadone</b>	8 (24%)
<b>Dose moyenne de méthadone (N = 8)</b>	48 +/- 30 milligrammes
<b>Nombre de sujets cherchant un traitement pour usage concomitant de cocaïne</b>	8 (24%)
<b>Consommation quotidienne moyenne de cocaïne (N = 8)</b>	1.4 +/- 2.3 grammes

Dans les 24h suivant la prise, 25 de ces patients soit 76%, ont ressenti un soulagement du syndrome de sevrage et n'ont plus été à la recherche d'opioïdes. Le soulagement a été plutôt rapide, en une à trois heures pour ces patients, dont plusieurs commençaient à avoir des signes de sevrage du fait de s'être abstenu de consommer des opioïdes la nuit, avant le matin du traitement à l'ibogaïne. Cet effet s'est maintenu pendant 72h. Quatre des patients n'ont pas montré de syndrome de sevrage à 24 et 48h mais ont repris leurs consommations d'héroïne à 72h. Chez trois autres patients, les signes de sevrage étaient significativement atténués mais toujours présents. Un des patients de cette étude est décédé probablement du fait de la consommation non déclarée d'héroïne durant le traitement. Les résultats de l'étude sont dans le tableau II.

Bien que la demi-vie de l'ibogaïne chez l'homme soit de l'ordre de 4 à 7 heures, après une période d'un mois après la prise du traitement, une diminution des niveaux de dépression et du désir d'utiliser des opioïdes a été signalée (56).

Un des avantages de l'ibogaïne par rapport aux autres traitements de substitution aux opioïdes est que le traitement par l'ibogaïne se fait en une prise en général.



Tableau II: Sevrage aux opioïdes avec l'ibogaïne : résultats d'après l'étude (57)

N = 33      Signes de sevrage aux opioïdes après le traitement      Recherche de drogues pendant l'intervalle de 72 heures après le traitement		
25	Résolution complète après 24 heures	-
4	Résolution complète après 24 heures	+
1	Résolution partielle à 24 heures (transpiration) Résolution complète à 48 heures	-
1	Résolution partielle à 24 et 48 heures (frissons)	-
1	Signes multiples d'abstinence aux opioïdes	+
1	Décès à 19 heures	?

#### 2.8.2. Etude de Schenberg *et al.* 2014 (57)

En 2014, une étude est menée dans un hôpital privé de Santa Cruz do Rio Pardo, au Brésil, afin d'analyser l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par ibogaïne associé à une thérapie cognitivo- comportementale. 75 usagers de drogues ont été inclus dans cette étude, 67 hommes et 8 femmes (57). Soixante-douze pourcents des sujets étaient des polytoxicomanes brésiliens (alcool, cannabis, cocaïne et crack). Au total, 134 séances de prise d'ibogaïne ont été réalisées avec un nombre moyen de séance par homme de 3.83 +/- 3.31 et par femme de 5.40 +/- 0.91 séances. Les patients devaient rester abstinentes pendant environ 30 à 60 jours avant l'administration d'ibogaïne à leurs domiciles ou pendant au moins 24 heures en tant que patient résident de la clinique. Les sujets ont reçu des doses en *per os* allant de 17 à 20 mg/kg de chlorhydrate d'ibogaïne. 30 à 45 minutes avant ces ingestions, on a donné 20 mg de dompéridone aux patients, il s'agit d'un antagoniste des récepteurs D2 et D3 dopaminergique pour réduire les nausées. Si un patient ne répondait que faiblement au traitement par ibogaïne, une dose supplémentaire de 100 à 200 mg était administrée.

La pression artérielle, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène ont été mesurées toutes les 25 à 30 min pendant 10 heures et les sujets ont été congédiés après 24 à 48 heures, revenant à la clinique uniquement pour suivre une thérapie psychologique.

L'ingestion d'ibogaïne en prise multiple par rapport à la prise en dose unique a été associée à des augmentations significatives de la durée d'abstinence chez les usagers. Soixante-et-un pourcent des participants étaient abstinents après le traitement par ibogaïne avec une médiane d'abstinence de 5.5 mois pour les traitements en doses uniques et de 8.4 mois pour ceux qui ont nécessité plusieurs doses. Les effets indésirables aigus comprenaient des nausées et vomissements, une ataxie, des tremblements, des maux de tête et une confusion mentale. Aucun effets indésirables graves tels que des arythmies cardiaques ou des décès n'ont été observés (57).

### 2.8.3. Étude récapitulative décrivant les effets anti-addictifs de l'ibogaïne :

Le tableau III suivant résume plusieurs études révélant l'efficacité de l'ibogaïne dans le traitement de l'addiction aux opioïdes (55).

Références	Conception / cadre	Sujets	Doses	Principaux résultats	Sécurité
<b>Sheppard 1994<sup>a</sup></b>	Etude ouverte Non médicale Amsterdam, Pays-Bas	7 : héroïne, méthadone, codéine, alcool 6 hommes Moyenne d'âge : 29,28 ans	Dose unique : 11.7-25 mg/kg	7 : Absence de symptôme de sevrage après 24 à 48 heures 2 : rechute dans les 48 heures 2 rechutes après plusieurs semaines 1 : consommation intermittente d'héroïnes 3 : abstinence totale > 14 semaines	Pas de dépistage ni de surveillance médicale  Aucun effet indésirable grave
<b>Luciano 1998</b>	Etude ouverte Cadre ?	3 : cocaïne, opiacé/opioides Genre, âge ?	Dose unique : 20-25 mg/kg	3 : Absence de syndrome de sevrage et d'envie après 24h Abstinence ?	Dépistage médical et suivi Aucun effet indésirable grave
<b>Alper et al. 1999<sup>a</sup></b>	Etude ouverte Non médicale Etats-Unis et Pays-Bas	33 : héroïne, méthadone et cocaïne 22 hommes Moyenne d'âge : 27.3 ans	Dose unique : 6-29 mg/kg	25 (76 %) : absence de syndrome de sevrage et d'usage de drogue après 72 heures 4 : absence de syndrome de sevrage mais reprise de drogue après moins de 72 heures 2 : syndrome de sevrage atténué, aucune consommation de drogue dans les 72 heures 1 : aucun effet	Dépistage médical et suivi 1 décès : probablement causé par l'usage concomitant d'héroïne
<b>Mash et al 2000<sup>b</sup></b>	Etude ouverte Clinique privée Saint-Christophe, Antilles	27 : héroïne, méthadone (?), cocaïne 23 hommes Moyenne d'âge : 34,6 ans (opiacé/opioides) 37.5 ans (cocaïne)	Dose unique : 500, 600, 800 mg	Réductions significative (p<0.005) dans tous les questionnaires de prise d'héroïnes (HCQN-29), et dans 2 questionnaires de prise de cocaïne (CCQN-45) d'après 34h et 14 jours Réduction significative (p<0.0005) des scores de BDI (inventaire de dépression de Beck) après un mois Abstinence ?	Dépistage médical et suivi Aucun effet indésirable grave
<b>Mash et al 2001<sup>b</sup></b>	Etude ouverte Clinique privée Saint-Christophe, Antilles	32 : héroïne et méthadone 23 hommes Moyenne d'âge 33.6 ans	Dose unique 800 mg	Réduction significative (p<0.5) des scores OOWS après 12 à 24heures et des scores OP-SCL après < 72 heures et 6 à 9 jours, et des mois d'abstinence chez de nombreux sujets (bien que les données n'aient pas été présentées)	Dépistage médical et suivi Aucun effet indésirable grave
<b>Alper 2001<sup>a</sup></b>	Etude ouverte Non médicale Etats-Unis et Pays-Bas	41 : héroïne, méthadone, cocaïne, sédatifs, alcool Genre et âge ?	Dose unique 6 – 29 mg/kg	15 (29 %) abstinence pendant < 2 mois 15 (29%) : abstinence >= 2 mois / <6 mois 8 (13%) : abstinence pendant >= 6mois et < 1 an 10 (19%) : abstinence > 1 an 5 (10%) : les résultats n'ont pas pu être déterminés	Dépistage médical et suivi Aucun effet indésirable grave
<b>Schenberg et al 2014</b>	Etude ouverte Hôpital privé Santa Cruz de Rio Pardo, Brésil	75 : alcool, cannabis, cocaïne et crack) 67 hommes et 8 femmes Moyenne d'âge : 34.16 ans (hommes) 29.50 ans femmes	Doses uniques ou multiples : 14 à 20 mg/kg Nombre moyen de séances : 3.83 pour les hommes 5.40 pour les femmes	Augmentation significative de la durée d'abstinence (p<0.001) 61 % des sujets abstinents après des doses uniques (médiane 5.5 mois) et multiples (médiane 8.4 mois)	Dépistage médical et suivi Aucun effet indésirable grave
<b>Glue, Cap, Tunnicliff, Lockhart, Lam, Gray, Et al. (2016)</b>	Etude randomisée en double aveugle Essai clinique sur noribogaïne contrôlé par des doses uniques de placebo Unité de recherche Dunedin, Nouvelle-Zélande	27 : méthadone 32 hommes Moyenne d'âge : 41.2 ans	Dose unique de noribogaïne : 60, 120 et 180 mg	Pas d'effets significatifs des scores SOWS, OOWS, COWS, et du délai de reprise du MST	Dépistage médical et suivi Aucun effet indésirable grave Augmentation significative de l'intervalle QT

Tableau III : Série de cas en ouvert et essais cliniques décrivant les effets anti-addictifs de l'ibogaïne

Notes du tableau :

- BDI : inventaire des symptômes de dépression de Beck
- CCQN-45 : Questionnaire sur l'envie de cocaïne questionnaire sur le syndrome de sevrage lié à la cocaïne
- COWS : échelle de sevrage clinique des opioïdes
- HCQN-29 : questionnaire sur le syndrome de sevrage lié à l'héroïne
- OOWS : échelle objective de retrait des opioïdes
- OP-SCL : liste de contrôle des symptômes d'opioïdes
- MST : traitement de substitution à la méthadone
- SOWS : échelle de sevrage subjectif des opioïdes
- « ? » : non informé
- <sup>a</sup> : sujets inclus du même échantillon
- <sup>b</sup> : sujets inclus du même échantillon
- <sup>c</sup> : désir d'utiliser, intensification d'utiliser, anticipation des résultats positifs, soulagement des états négatifs et de manque de contrôle
- <sup>d</sup> : soulagement des états négatifs et du manque de contrôle

Malgré le faible nombre d'études cliniques sur l'ibogaïne, les données actuelles montrent que cette molécule réduit considérablement les symptômes de sevrage aux opioïdes et prolonge le délai d'abstinence aux drogues. Le seul essai clinique réalisé sur la noribogaïne n'a pas réussi à prouver des réductions significatives du syndrome de sevrage. Sept des huit études cliniques sont des études ouvertes sans groupe témoin.

Les résultats de cette revue de littérature suggèrent que l'ibogaïne a des propriétés anti-addictives. Bien que ces résultats soient étayés par des études animales, aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé avec l'ibogaïne, et le seul essai clinique évaluant le potentiel anti-addictif de la noribogaïne n'a pas réussi à trouver des résultats significatifs.

## 2.9. Étude sur l'efficacité au long cours de l'ibogaïne (58)

En 2017, une étude observationnelle sur l'action de l'ibogaïne dans le traitement de l'addiction aux opioïdes a été menée dans deux cliniques privées au Mexique, avec 25 sujets dans la clinique de Ensenada et 5 sujets dans la clinique de la Playas de Tijuana (58). Le traitement a consisté en l'administration d'ibogaïne suivie d'un séjour en clinique de 3 à 6 jours. Tous les sujets répondaient aux critères de dépendance aux opioïdes selon le diagnostic des troubles mentaux (DSM-IV) avec dépendance physiologique aux opioïdes. Au moment de l'inclusion dans l'étude, les substances qui posaient le plus de problème aux usagers étaient l'héroïne ( $n = 14$ ) et les opioïdes analgésiques sur ordonnance ( $n = 10$ ), principalement l'oxycodone. Les sujets avaient une consommation régulière d'au moins une substance opioïde pendant une moyenne de  $5,2 \pm 3,0$  années consécutives avant de se présenter à l'étude. 29 d'entre eux avaient déjà reçu un médicament de substitution aux opioïdes (MSO) à base principalement de méthadone et de buprénorphine sans qu'ils ne puissent arrêter de consommer les substances problématiques.

Avant l'administration d'ibogaïne, les sujets ont été stabilisés sous un opioïde à courte durée d'action, le plus souvent de l'oxycodone, pendant deux à trois jours dans une plage de 90 mg à 270 mg par jour divisés en trois doses. Les sujets sous opioïdes à action prolongée avaient reçu pour instruction de passer aux opioïdes à action brève pendant au moins deux semaines avant leur traitement. Une dose totale moyenne de  $1\,540 \pm 920$  mg d'ibogaïne a été administrée à chaque sujet, en commençant par une dose « test » de 3 mg/kg en général le matin suivant une nuit d'abstention en opioïdes. Cette dose test a été administrée lorsque les sujets de l'étude présentaient au moins trois signes de sevrage, tels que l'agitation, de la transpiration ou des bâillements. Entre 2 à 12 heures après cette dose d'essai, la dose thérapeutique d'ibogaïne est administrée. Elle est généralement quatre fois plus importante que la dose test. Selon les cas, une dose d'ibogaïne de 3 à 5mg/kg d'ibogaïne a été ajoutée au traitement pour les patients qui ressentaient des signes de sevrage dans les 1 à 16 heures après la première dose.

Les patients sont suivis pendant le traitement et à des intervalles de 1, 3, 6, 9 et 12 mois après le traitement par l'ibogaïne. Ils sont évalués à l'aide de l'index de sévérité de l'addiction (ASI) comprenant un questionnaire de 170 questions prenant en compte 7 domaines différents de la vie du sujet :

- Consommation de drogue
- Consommation d'alcool
- Statut médical
- Statut familial/ social
- Situation professionnelle
- Situation juridique
- État psychiatrique

Le score ASI composite (ASIC) a été calculé à partir de l'ASI et permet d'évaluer la sévérité de l'addiction dans une mesure de 0 à 1 par rapport aux 30 derniers jours. Plus le score est proche de 1, plus la situation est dégradée (59). Les résultats de l'étude figurent dans le tableau IV.

Tableau IV : Scores ASIC au départ du prétraitement et 1, 3, 6, 9 et 12 mois, et jours sans opioïdes

	Prétraitement	1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
<b>N (nombre de sujets)</b>	30	20	19	14	17	14
<b>ASIC</b>						
<b>Usage de drogue</b>	0.40 ± 0.08	0.11 ± 0.09	0.15 ± 0.13	0.12 ± 0.09	0.13 ± 0.13	0.17 ± 0.10
<b>Usage d'alcool</b>	0.08 ± 0.18	0.09 ± 0.13	0.07 ± 0.11	0.16 ± 0.16	0.12 ± 0.13	0.16 ± 0.24
<b>Statut familial et social</b>	0.24 ± 0.16	0.07 ± 0.13	0.06 ± 0.13	0.08 ± 0.15	0.03 ± 0.09	0.04 ± 0.07
<b>Statut professionnel</b>	0.34 ± 0.26	0.44 ± 0.28	0.33 ± 0.27	0.26 ± 0.22	0.37 ± 0.29	0.25 ± 0.19
<b>Statut juridique</b>	0.22 ± 0.24	0.10 ± 0.18	0.04 ± 0.09	0.14 ± 0.14	0.05 ± 0.10	0.10 ± 0.17
<b>Statut médical</b>	0.19 ± 0.31	0.26 ± 0.28	0.27 ± 0.34	0.25 ± 0.28	0.15 ± 0.31	0.26 ± 0.35
<b>Etat psychiatrique</b>	0.27 ± 0.18	0.18 ± 0.22	0.17 ± 0.20	0.16 ± 0.23	0.14 ± 0.20	0.23 ± 0.20
<b>Jours sans opioïdes au cours des 30 jours précédents</b>						
<b>Parmi les sujets disponibles pour le suivi</b>	1.0 ± 3.3	27.7 ± 5.7	22.5 ± 11.2	20.2 ± 13.5	20.6 ± 13.4	17.3 ± 14.0
<b>Parmi tous les sujets (N = 30), valeurs manquantes définies sur la ligne de base du prétraitement</b>	1.0 ± 3.3	18.9 ± 13.6	14.9 ± 13.7	9.9 ± 13.6	11.7 ± 14.4	8.8 ± 12.7
<b>Nombre de sujets n'ayant signalé aucune consommation d'opioïdes au cours des 30 jours précédents (% N)</b>	0	15 (50%)	10 (33%)	6 (20%)	11 (37%)	7 (23%)

On peut observer à tous les stades après le traitement par l'ibogaïne une diminution significative des scores ASIC pour la consommation de drogues, le statut familial / social et statut juridique, indiquant une amélioration par rapport à la ligne de base du prétraitement.

A travers ce tableau on peut voir qu'au bout d'un mois 50% des participants à l'étude n'ont pas reconsommé d'opioïdes, et si c'est le cas la durée moyenne sans opioïde est de 27,7 jours. Au fil du temps, on observe une perte de contact avec certains sujets et que dans les sujets qui restent dans l'étude on observe une baisse de l'abstinence aux opioïdes au bout de 12 mois. Seul 23% des sujets ne consomment plus d'opioïdes au bout d'un an. Il y a une perte d'information importante avec la perte de contact avec certains sujets de l'étude.

3 mois après le traitement par l'ibogaïne, on constate que 33% des sujets de l'étude n'ont pas consommé des opioïdes dans les 30 jours précédant la prise d'information. Cependant au bout de 6 mois, ils ne sont plus que 20%. Il y a une perte d'efficacité notable avec l'ibogaïne pour certains sujets. Pour augmenter le taux d'abstention aux opioïdes, il faudrait réitérer la prise d'ibogaïne, une fois par mois ou plus selon le besoin.

Cette étude est intéressante, en effet, elle nous permet d'observer que l'ibogaïne a un effet thérapeutique sur le sevrage en opioïdes avec une diminution de la consommation de drogue à 1 mois et pour certains sujet l'abstinence a durée au moins 12 mois.

Cette étude présente des limites, il n'y a en effet que 30 sujets inclus et au fil du temps on observe une importante perte d'information. De plus, il s'agit d'une étude observationnelle non randomisée. De plus les résultats se basent sur l'auto-déclaration, donc les sujets de l'étude peuvent éventuellement mentir. Il faudrait des études cliniques plus encadrées avec un groupe témoin.



## 2.10. Effets indésirables

Le traitement par ibogaïne est souvent fatiguant physiquement et mentalement pour le patient. En parallèle des effets bénéfiques recherchés, il y a des effets et conséquences néfastes observés après l'administration d'ibogaïne. Les premiers effets constatés après une dose thérapeutique d'ibogaïne sont des étourdissements et un manque de coordination des mouvements volontaires qui peuvent affecter la capacité à marcher. Ces effets peuvent durer jusqu'à plus de 12 heures après la prise du traitement (51).

Des nausées et vomissements sont présents chez environ 30% des individus auxquels on a administré de l'ibogaïne, qu'ils soient ou non dépendants aux opioïdes (60). Les vomissements sous ibogaïne sont potentialisés par le mouvement. Les patients doivent rester le plus immobile possible et alités. Il est important de noter qu'il y a une différence subjective entre les vomissements induits par l'ibogaïne et ceux dus au sevrage des opioïdes. Les vomissements dus à l'ibogaïne sont aigus et généralement brefs. Les vomissements induits par le sevrage ont été décrit par les patients comme chroniques, prolongés et plus étendus que ceux produits par l'ibogaïne (60). Ces effets peuvent durer jusqu'à 24 heures après l'ingestion d'ibogaïne.

L'ibogaïne peut induire de légers tremblements du corps entier, des convulsions ainsi que des maux de tête (51). On peut aussi observer la survenue de diarrhées environ 6 jours après la prise de traitement par ibogaïne. Ces événements sont contrôlés par une dose de médicament anti-diarrhéique. On pourra aussi observer chez certains patients de la transpiration.

Les effets indésirables les plus graves et potentiellement mortels sont cardiovasculaires, l'ibogaïne peut entraîner des bradycardies, un allongement du QT et des torsades de pointes sur l'électrocardiogramme à des doses thérapeutiques. En raison de la longue durée de vie de la noribogaïne, les événements cardiaques indésirables peuvent survenir plusieurs jours, voire plusieurs semaines après une seule administration d'ibogaïne (21).

La plupart de ces effets ont été observés dans des conditions non médicales et non contrôlées, en utilisant des doses inconnues et une pureté inconnue de l'échantillon d'ibogaïne.

L'ibogaïne doit être administrée après un contrôle des fonctions cardiaques et un bilan médical complet.

## 2.11. La toxicité

Les principales causes de décès après la prise d'ibogaïne sont dues à la cardiotoxicité de cet alcaloïde sous forme de tachycardie ventriculaire polymorphe et de torsades de pointes. La consommation d'ibogaïne a également été associée à des psychoses, des manies et des convulsions (61,62).

### 2.11.1. Cardiotoxicité

La cause la plus fréquente de décès liés à l'ibogaïne est due à la cardiotoxicité de celle-ci. L'ibogaïne et la noribogaïne provoquent toutes les deux le blocage des canaux potassiques cardiaques voltage-dépendant du gène hERG (Ether-à-go-go-Related Gene). En bloquant ces canaux hERG, la phase de repolarisation du potentiel d'action cardiaque est bloquée, ce qui entraîne une augmentation de l'intervalle QT et des tachycardies ventriculaires polymorphes qui incluent les torsades de pointes (Figure 9). Ces effets peuvent durer plusieurs jours. On peut aussi observer des bradycardies augmentant le risque de tachycardie ventriculaire polymorphe (63).

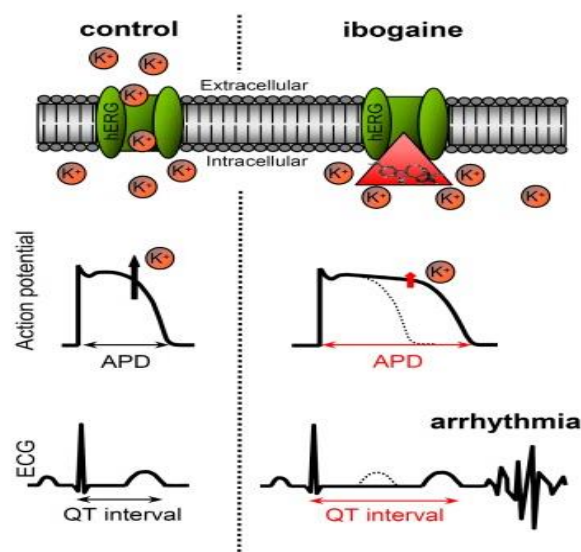


Figure 9 : Mécanisme suggéré d'induction d'arythmie cardiaque par l'ibogaïne (63)

Dans les études sur le modèle animal, on observe qu'une administration par voie intrapéritonéale de 40 mg/kg d'ibogaïne n'entraîne pas de modification de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Lorsque que l'on administre de plus grandes doses (100 ou 200mg/kg), la fréquence cardiaque est réduite mais la pression artérielle reste constante. La 18-méthoxycoronaridine (18-MC) est un dérivé de l'ibogaïne, celle-ci n'entraîne aucun changement de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle pendant l'administration des doses expérimentales (64). Le fait d'avoir moins d'effets indésirables au niveau cardiaque permettra de sécuriser l'administration et de réduire les risques de décès dû au traitement.

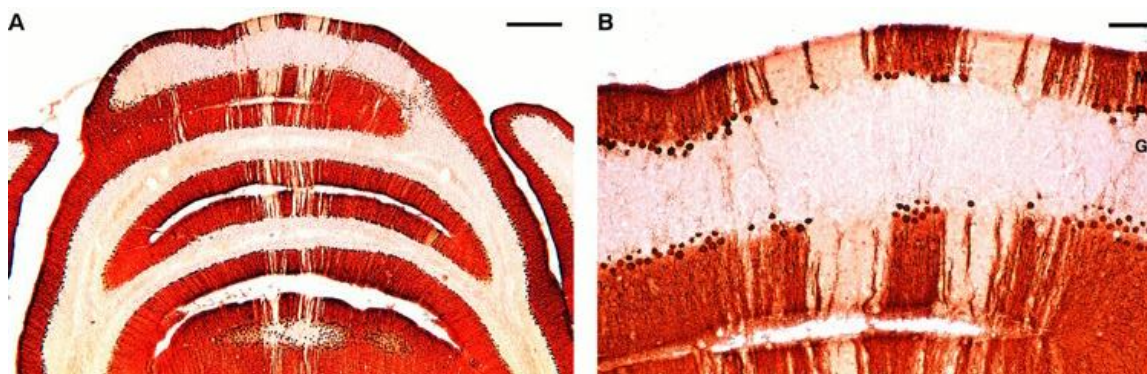
Dans une étude sur 39 patients dépendants à la cocaïne ou à l'héroïne, les fonctions cardiaques ont été surveillées après que les sujets aient reçu une dose *per os* de 500, 600, 800 ou 1000mg d'ibogaïne (63). Six patients présentaient une diminution significative du pouls au repos par rapport à la ligne de base, un patient présentait une réduction importante de la pression artérielle en raison d'un réflexe vasovagal à courte durée d'action. Aucun cas évident mettant la vie en danger n'a été observé à la fin de cette étude, et il a été établi que l'ibogaïne était relativement sûre lorsqu'elle était administrée en une seule dose (62). Cependant étant donné que l'inhibition du canal hERG par l'ibogaïne se produit à des concentrations similaires à celles nécessaires pour produire les effets escomptés du médicament, il existe tout de même un risque d'évènements cardiovasculaires indésirables, les patients doivent donc être bien encadrés (62).

#### 2.11.2. Neurotoxicité

Les premières études démontrant la neurotoxicité de l'ibogaïne datent de 1993. O'Hearn et Molliver observent une dégénérescence des cellules de Purkinje après l'administration de 100mg/kg d'ibogaïne ou de trois doses de 100mg/kg à des rats (65). Les cellules de Purkinje sont des cellules du cervelet. Ce sont des neurones inhibiteurs GABAergiques. Leur dégénérescence est impliquée dans l'apparition de tremblement et de convulsion après la prise d'ibogaïne.

La neurotoxicité de l'ibogaïne semble être causée par un apport excessif glutamatergique aux cellules de Purkinje du cervelet par les récepteurs sigma 2 dans la projection olivo-cérébelleuse. Cet apport conduit à un flux continu de glutamate au niveau des synapses des fibres grimpantes des cellules de Purkinje ce qui entraîne leur dégénérescence excito-toxique (45).

De plus, les agonistes de Sigma2 tels que l'ibogaïne se sont avérés induire des dommages neurologiques spécifiques par la stimulation de l'apoptose dans des cultures cellulaires. Par conséquent, du fait de son action sur les récepteurs Sigma 2, l'ibogaïne peut avoir un effet neurotoxique direct et excito-toxique indirect combiné (45,66).



*Figure 10 : dégénérescences de cellules de Purkinje de rat 7 jours après la prise de 100mg/kg d'ibogaïne (66)*

*Légende figure 10 : Les photos A et B suivantes (figure 10) représentent des coupes coronales cellules de Purkinje du vermis du cervelet à faible (A) et fort (B) grossissement sept jours après l'administration de 100 mg/kg d'ibogaïne en une dose. On constate la dégénérescence de ces cellules par des lagunes non colorées dans la cellule de Purkinje et les couches moléculaires (immun réactivité) (66).*

On note que la 18-méthoxycoronaridine a moins d'affinité avec les récepteurs sigma2, elle ne cause pas de dommages neurologiques même à des doses élevées chez les rongeurs. Son action sur l'auto-administration d'opioïdes offre des résultats comparables à l'ibogaïne chez les rongeurs. Les récepteurs Sigma 2 ne semblent donc pas liés à la réduction de l'auto-administration des opioïdes. L'action néfaste de l'ibogaïne au niveau neurologique semble pouvoir être séparée de son action anti-addictive (45).

## 2.12. Interactions

Dans les rites Bwiti au Gabon, avant d'ingérer de l'iboga ou de l'ibogaïne, le sujet subit une purification et n'a le droit de prendre aucune substance dans les heures avant la prise. L'utilisation d'autres substances de façon concomitante avec l'ibogaïne nécessite une surveillance particulière. Chez plusieurs victimes décédées après l'ingestion d'ibogaïne, des benzodiazépines ou de la méthadone ont été détectés dans le sang (67).

L'ibogaïne augmenterait les effets analgésiques de la morphine chez les souris tolérantes à la morphine. Si cette diminution de la tolérance se produit également chez l'homme, la probabilité de surdosage est plus élevée lorsque les toxicomanes recommencent à consommer des drogues.

Comme mentionné précédemment, l'ibogaïne est métabolisée dans le foie par les cytochromes et principalement par CYP2D6. Une étude récente a confirmé une interaction avec d'autres médicaments qui sont aussi métabolisés par le CYP2D6. Chez 21 sujets en bonne santé qui ont été prétraités pendant 6 jours soit par un placebo soit par de la paroxétine (inhibiteur du CYP2D6), après administration d'une dose d'ibogaïne on observe une fraction active deux fois plus élevée (ibogaïne et noribogaïne) chez les sujets prétraités par la paroxétine. Les polymorphismes du gène qui code le CYP2D6 peuvent affecter de manière significative les concentrations sanguines d'ibogaïne et de noribogaïne chez les patients (62).

### 2.13. Morts dues à l'ibogaïne

En 2016, Litjens et Brunt notent que l'ibogaïne est associée au décès de 27 personnes vivant dans le monde selon les rapports médicaux-légaux officiels (62,67). Ces personnes sont décédées entre 1h30 et 76h après la prise d'ibogaïne. 19 de ces décès ont été décrits en détail et on note qu'au moins 9 d'entre eux pourraient être attribués à la cardiotoxicité. Plusieurs de ces patients avaient des anomalies du système cardiovasculaire connues avant la prise de l'ibogaïne. Pour autant, ces auteurs présentent 8 rapports de cas d'individus sans problèmes cardiovasculaires préexistant ni antécédents familiaux, chez lesquels l'ibogaïne a provoqué des allongement du QT et des tachyarythmies ventriculaires (21).

L'ibogaïne est considérée comme un traitement sûr lorsqu'elle est utilisée sous une surveillance médicale cependant du fait de sa non-réglementation, de nombreux fournisseurs proposent des traitements à l'ibogaïne en dehors du cadre médical (dans une chambre d'hôtel).

La pureté des extraits d'ibogaïne ou d'iboga utilisés par les prestataires de traitement ou en auto-administration est le plus souvent inconnue, de plus de nombreuses cliniques ou prestataires privés achètent de l'iboga ou de l'ibogaïne auprès de fournisseurs en ligne sans aucun contrôle de qualité. Tout ceci entraîne un risque augmenté d'effets indésirables et ou de décès.

Dans un décès lié à la consommation de l'iboga la substance hypotensive réserpine (68), a été retrouvée dans le sang d'un homme décédé en Slovénie en 2011. (69). La réserpine pourrait potentialiser les effets hypo tensionnels de l'ibogaïne, augmentant ainsi le risque de toxicités cardiovasculaires. De plus la réserpine ainsi que l'ibogaïne sont métabolisées par le cytochrome CYP 2D6 (70) et cette interaction médicamenteuse spécifique pourrait augmenter les taux sanguins d'ibogaïne, augmentant ainsi le risque de surdosage. Puisque l'échantillon d'ibogaïne impliqué dans le décès n'a pas été analysé, on ne sait pas s'il contenait de la réserpine ou si la personne a utilisé tout autre produit à base de plantes ou pharmaceutiques en contenant. La même année, de la réserpine a été trouvée dans des échantillons d'ibogaïne analysés en Slovénie. (68).

Les analyses médico-légales après les décès d'ibogaïne montrent régulièrement la présence d'autres drogues dans le corps (71).

Les données actuelles sur l'ibogaïne sont encore très limitées. En 2021, l'Agence britannique de réglementation des médicaments et produits de santé a autorisé un essai clinique sur l'ibogaïne HCl. L'étude porte sur deux phases. La première phase consiste à évaluer l'innocuité de l'ibogaïne en faisant ingérer à des volontaires sains des doses d'ibogaïne croissante tout en surveillant notamment leur innocuité cardiaque. La deuxième phase de l'étude est randomisée et contrôlée par un placebo pour fournir des preuves supplémentaires sur son efficacité dans le traitement de l'addiction aux opioïdes (72). Cette étude réalisée sur 110 participants pourrait entraîner un changement dans la prise en charge des addictions aux opioïdes.

### 3. Voies d'obtention de l'ibogaïne

Actuellement l'ibogaïne est obtenue à partir de l'extraction des alcaloïdes indoliques de l'écorce de racine de *T. iboga* ou de son hémi- synthèse à partir de la voacangine. Les étapes d'obtention de l'ibogaïne seront détaillées ci-contre.

#### 3.1. Extraction de l'ibogaïne à partir de *Tabernanthe iboga*

Le docteur Chris Jenks a écrit le « Manuel d'extraction de l'ibogaïne » à partir de racine d'écorce de *T. iboga* (73). Il y détaille la procédure pour extraire et purifier les alcaloïdes de cette partie de plante dans le but de faciliter une production à grande échelle de l'ibogaïne.

L'extraction des alcaloïdes indoliques de l'écorce de racine de *Tabernanthe iboga* peut se faire de manière assez simple avec deux produits chimiques faciles d'accès : l'ammoniaque et l'acide acétique à 5% (le vinaigre blanc). On identifie par cette extraction plusieurs alcaloïdes de type iboga avec une structure chimique semblable à l'ibogaïne. On retrouve parmi eux la noribogaïne, la voacangine, la coronaridine, la tabernanthine, l'ibogamine et l'ibogaline.

La teneur en alcaloïdes totaux de l'écorce de racine *T. iboga* est très variable, elle va de zéro à quelques pourcents. Il est donc important d'effectuer une chromatographie sur couche mince (CCM) sur une pincée de poudre d'écorce avant toute extraction pour s'assurer de la présence de ces alcaloïdes et surtout de l'ibogaïne. Une fois la présence d'ibogaïne confirmée, l'extraction peut commencer.

Dans un premier temps l'écorce de racine de *T. iboga* est réduite en poudre, puis pour chaque kilogramme de poudre de racine il faut ajouter 5 litres de solution d'acide acétique à 0.5 % dans un récipient adéquat. Il est important d'agiter le mélange régulièrement pendant une heure (au moins toutes les 15 minutes). Pour cette extraction le mélange n'a pas besoin d'être chauffé.

A l'aide d'une toile en coton, le mélange est filtré pour enlever les résidus végétaux. Pour augmenter le rendement, la poudre humide d'ibogaïne obtenue peut subir une autre procédure d'extraction. Après cette étape, il faut faire précipiter les alcaloïdes à l'aide d'une base, l'ammoniaque à 5%. Pour chaque kilogramme de poudre d'écorce de racine, il faut 360 millilitres d'ammoniaque à 5%. Un excès d'ammoniaque peut être ajouté, le pH de la solution doit être d'au moins 9. Il faudra ensuite filtrer le mélange à l'aide d'un filtre à café.



Après cette étape la pâte d'alcaloïdes obtenue doit être séchée à l'aide d'un four ou d'un ventilateur. La température de ce séchage ne doit pas dépasser les 50°C car au-delà, la stabilité n'est pas assurée. Il faudra ensuite broyer le tout pour obtenir une poudre homogène.

A ce stade, on a les alcaloïdes de l'ibogaïne sous la forme d'alcaloïdes totaux. Certains centres de traitement contre la toxicomanie utilisent cette forme afin de se rapprocher le plus de la nature et de la composition naturelle de l'écorce de racine. D'autres centres préfèrent quant à eux utiliser les alcaloïdes de l'iboga sous la forme purifiée.

### 3.2. Purification des alcaloïdes totaux

Les alcaloïdes totaux purifiés ne contiennent que trois alcaloïdes : l'ibogaïne, l'ibogaline et l'ibogamine. Pour préparer les extraits d'alcaloïdes totaux purifiés (PTA), il faut de l'acétone et de l'acide chlorhydrique concentrée, des produits également accessibles dans la grande distribution.

La poudre de TA est placée dans un entonnoir avec du papier filtre et le tout est placé au-dessus d'un flacon erlenmeyer contenant un barreau d'agitation. L'acétone est ajoutée dans l'entonnoir par petites doses et pour chaque gramme de TA, il faut 15 millilitres d'acétone. Une fois la solution acétonique obtenue, l'agitation peut commencer et l'acide chlorhydrique est ajouté par petites portions jusqu'à l'obtention d'une précipitation. Il faudra 1 millilitre d'acide chlorhydrique pour 6 grammes de TA. Le flacon est placé au réfrigérateur pendant au moins 8 heures puis le contenu est filtré (73).

Le PTA obtenu va être lui aussi utilisé dans le traitement de l'addiction aux opioïdes. Le fait d'avoir moins de composés à l'intérieur va permettre de plus sécuriser l'ingestion du « médicament ». Ça réduit le risque d'effets indésirables liés à d'autres alcaloïdes.

### 3.3. Hémi-synthèse de l'ibogaïne à partir de la Voacangine

Pour extraire la voacangine des racines de *V.africana* on peut utiliser une extraction acide-base. On place dans un flacon erlenmeyer la poudre d'écorce de la plante et de l'acide chlorhydrique (HCl). La solution obtenue est agitée mécaniquement puis filtrée. Pour améliorer le rendement on peut répéter l'opération à partir de cette même poudre. On traite ensuite la solution obtenue avec une solution aqueuse d'ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) sous agitation. La solution atteint un pH de 10 et les alcaloïdes précipitent en formant une suspension opaque qui est centrifugée. Le surnageant est jeté et le résidu solide obtenu est séché à 60° pendant 12 à 14 heures (74).

Après ce séchage le solide est dissous dans de l'acétone et filtré à travers du papier filtre pour donner une solution limpide. On effectue ensuite une chromatographie sur colonne pour séparer les constituants de la solution. Celle-ci contient plusieurs alcaloïdes, dont la voacangine à 0.85 % (Figure 11).

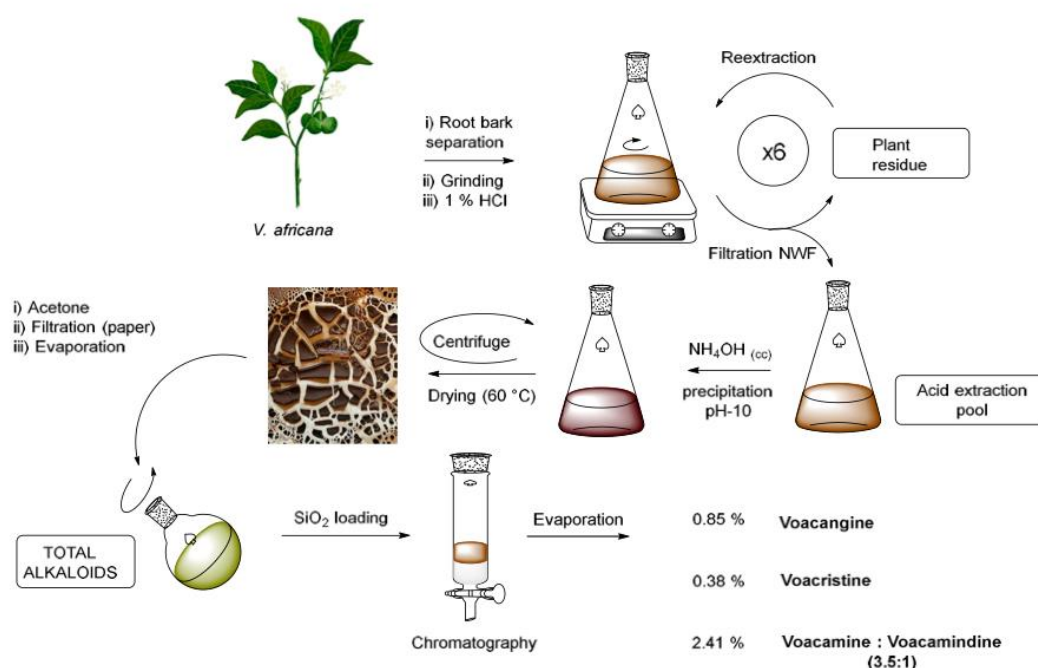


Figure 11 : procédé d'extraction en solution aqueuse d'acide (75)

Pour obtenir de l'ibogaïne à partir de la voacangine, la voacangine subit une hydrolyse puis une décarboxylation à l'aide d'une solution aqueuse d'éthanol (EtOH, H<sub>2</sub>O) d'hydroxyde de potassium (KOH) et d'acide chlorhydrique (figure 12). Cette méthode permet d'obtenir un rendement de 90% (75).

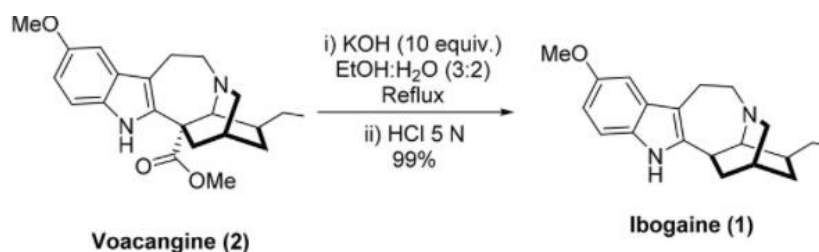


Figure 12 : héli-synthèse de l'ibogaïne à partir de la voacangine (75)

### 3.4. Études sur la pureté des échantillons d'iboga obtenus par internet.

Les principaux fournisseurs d'iboga et d'ibogaïne font leur commerce sur internet. Il y a trois principales formes : l'écorce de racine, extrait d'alcaloïdes totaux (TA), extrait d'alcaloïdes purifiés (PTA) et chlorhydrate d'ibogaïne (HCl d'ibogaïne).

Bouso *et al.* ont réalisé une étude en 2013 (76) pour mieux comprendre la composition des échantillons d'iboga disponible sur le marché, et pour évaluer les affirmations faites par les vendeurs sur les caractéristiques de leur produit.

#### La méthode :

Pour effectuer cette étude et récupérer des échantillons d'iboga ou d'ibogaïne, les auteurs ont publié une publicité sur le site internet, dans le journal et sur le blog de la fondation ICEERS (International Center for Ethnobotanical Education, Research & Services), qui est une organisation de recherche internationale dédiée à l'intégration des usages traditionnels de substances déclarées illicites comme outils thérapeutique dans la société (77). Ils ont demandé aux vendeurs, acheteurs et aux prestataires de traitement par ibogaïne d'envoyer des échantillons pour les analyser. Ils ont demandé des informations sur les éléments suivants :

- A : Type de matériel
  - Écorce de racine pulvérisée
  - Extrait d'iboga
  - Chlorhydrate d'ibogaïne (HCl)
- B : La source
  - Entreprise
  - Fournisseur
  - Pays
- C : Date d'achat
- D : Pourcentage attendu d'ibogaïne
- E : Puissances, information sur des effets anormaux ressentis
- F : Toutes formes d'informations jugées pertinentes

Les échantillons reçus ont été préparés en les dissolvant dans du méthanol, en les passant au vortex puis soumis aux ultrasons. Pour analyser les substances ils ont effectué une chromatographie en phase gazeuse associée à la spectrométrie de masse.

L'équipe a reçu 17 échantillons de cinq fournisseurs différents. Des échantillons ont été envoyés de 9 pays différents avec des achats de date allant de 2006 à 2013. L'un des 17 échantillons a été exclu en raison d'une contamination présumée lors de la manipulation (tableau V).

#### Échantillons :

Les 16 échantillons restants utilisés étaient : l'écorce de racine d'iboga (n = 6), l'extrait d'iboga TA (alcaloïdes totaux) (n = 6), l'iboga PTA (alcaloïdes totaux purifiés sous forme de sel) (n = 1), l'ibogaïne HCl (sel d'ibogaïne pur) (n = 2) et l'écorce de racine de *Voancanga africana* (n = 1).

Tableau V : description des échantillons

	Matériel	Date d'achat	Pays	Forme	Couleur	Concentration d'ibogaïne attendue	Analyse (CG/MS)	quantitative
1	Ecorce de racine d'iboga	Inconnue	Australie	Poudre	Marron claire	--	A : 0.6 %	
2	Ecorce de racine d'iboga	2006	Pays-Bas	Ecorce finement hachée	Marron	--	Substances inconnues	toutes
3	Ecorce de racine d'iboga	17/10/2012	Nouvelle-Zélande	Poudre	Marron claire	2-4%	A : 11.2% C : 0.7 %	
4	Ecorce de racine d'iboga	11/04/2012	Canada	Poudre	Marron	--	A : 2.2% C : 0.3 %	
5	Ecorce de racine d'iboga	11/04/2012	Mexique	Poudre	Marron claire	--	A : 9.9% B : 0.1% C : 0.6%	
6	Ecorce de racine d'iboga	03/04/2013	Allemagne	Ecorce hachée	Marron	--	A : 7.1 % B : 1.5% C : 2.3%	D : 0.2%
7	Extrait d'iboga - PTA	11/04/2012	Afrique du Sud	Poudre	Marron claire	80%	A : 73.7 % B : 4.7 % C : 6.1 %	
8	Extrait d'iboga – TA	Inconnue	Australie	Poudre	Marron	--	A : 9.1% B : 2.3% C : 0.6%	D : 0.2% E : 0.1%
9	Extrait d'iboga – TA	07/04/2010	Afrique du Sud	Poudre	Marron	40 %	A : 32.9% B : 0.2% C : 2.1%	D : 0.4% E : 0.3%
10	Extrait d'iboga – TA	16/05/2012	Nouvelle Zélande	« Sticky raisin » raisin sec collant	Marron foncé	35% (vendue comme 35% d'ibogaïne)	A : 25.4% B : 0.5% C : 16.4%	D : 0.6% E : 0.6%
11	Extrait d'iboga – TA	16/08/2012	Nouvelle Zélande	« Pressed powder » Poudre pressée	Marron foncé	Moins de 5% (vendu comme 35% d'ibogaïne)	A : 13.3% B : 0.2% C : 1.6%	D : 0.1% E : 0.1%
12	Extrait d'iboga – TA	11/10/2012	Nouvelle Zélande	Poudre	Marron foncé	Moins de 10% (vendu comme 35% d'ibogaïne)	A : 8.2% B : 0.2% C : 0.8%	D : 0.1% E : 0.1%
13	Extrait d'iboga – TA	07/05/2013	Hawaï (Etats-Unis)	Poudre	Marron claire	--	A : 61.6% B : 7.2% C : 7.1%	
14	Ecorce de racine de <i>Voacanga africana</i>	03/04/2013	Espagne	Morceaux d'écorce	Marron	5 à 10 % de voacangine (carbométhoxy-ibogaïne)	A : 0.6% D : 2.1%	
15	Ibogaïne HCl	Inconnue	Australie	Poudre	Blanc	--	A : 73.4% C : 2.1%	
16	Ibogaïne HCl	07/05/2013	Hawaï (Etats-Unis)	Poudre	Blanc	--	A : 65.9% C : 8.7%	

Note : A : ibogaïne ; B : ibogaline ; C : ibogamine ; D : ibolutéine ; E : voacangine

Composition: Les analyses ont permis d'identifier et de quantifier jusqu'à cinq alcaloïdes différents à partir des échantillons. L'ibogaïne, l'ibogaline, l'ibogamine, la voacangine et l'ibolutéine ont été retrouvés à des concentrations différentes (Tableau V).

Les résultats montrent une grande diversité de teneur en alcaloïdes dans les différents produits (écorce de racine d'iboga, extraits d'iboga et sel d'ibogaïne). Ce phénomène est particulièrement notable pour les échantillons de sels d'ibogaïnes qui sont censés être purifiés. On note aussi que certains échantillons même avec une concentration en ibogaïne comprise entre 95% et 99.6% contiennent des traces d'ibogamine ou d'ibogaline.

Ces résultats montrent que les utilisateurs d'ibogaïne ne sont souvent pas en mesure de connaître la qualité et la pureté des produits reçus par des fournisseurs en ligne. Ce phénomène augmente le risque d'effets indésirables ou de situations défavorables pouvant inclure des surdoses et des décès.

### 3.5. Biosynthèse de l'ibogaïne

La biologie synthétique est une science qui consiste à modifier des organismes afin qu'ils acquièrent de nouvelles capacités. Le but étant de produire une substance d'intérêt comme un médicament ou un carburant. Ces modifications ont un intérêt dans les domaines de la médecine, de la cosmétique ou encore de l'agriculture. Depuis plusieurs années les scientifiques se tournent vers cette science pour résoudre plusieurs problèmes sociétaux. On peut prendre l'exemple de l'artémisinine, traitement antipaludéen dont la production dépendait de plusieurs facteurs. L'approvisionnement dépendait du cycle de croissance de l'armoise (*Artemisia vulgaris*), des conditions climatiques, de la variabilité génétique de la plante qui influence la quantité des métabolites secondaires biosynthétisés, de sa récolte et du rendement d'extraction. Celui-ci étant faible avec en moyenne 5 kg d'artémisinine obtenues à partir d'une tonne de feuilles séchées d'armoise. L'élucidation de la voie de biosynthèse de l'artémisinine a permis à partir de la bioingénierie la production de l'acide artémisinique (précurseur de l'artémisinine par photochimie) dans des organismes hétérologues, ici dans la levure *Saccharomycine cerevisiae*.

Dans notre cas la biosynthèse de l'ibogaïne pourrait permettre d'améliorer l'accessibilité à cette molécule et de résoudre les problèmes de pénuries et de qualité de l'ibogaïne.

### 3.5.1. Les étapes de biosynthèse de l'ibogaïne

La biosynthèse est la génération de produits naturels (notamment les alcaloïdes de *T. iboga*) par des réactions enzymatiques, comme dans le métabolisme cellulaire. Elle peut être exploitée pour la synthèse chimique *in vitro* ou dans des cellules comme *Escherichia coli* en combinant des substrats avec des enzymes (78).

En 2019, l'équipe de Sarah O'Connor a élucidé la voie de biosynthèse de l'ibogaïne dans *Tabernanthe iboga*. L'équipe a dans un premier temps obtenu un transcriptome de *T. iboga* en utilisant des graines données par l'Iboga Alliance en 2018, le but étant de comprendre les étapes de réaction pour former l'ibogaïne. Ces études peuvent aider à améliorer la chaîne d'approvisionnement mondiale de l'ibogaïne grâce à des approches de biologie synthétiques (79).

Grâce à l'élucidation de la voie de biosynthèse des alcaloïdes de *Catharantus roseus*, la voie de biosynthèse des alcaloïdes de l'iboga a pu être découverte. En effet de nombreuses enzymes de *T. iboga* et *C. roseus* partagent une grande homologie de séquence. Les chercheurs de l'équipe de Sarah O'Connor ont émis l'hypothèse que les homologues de *T. iboga* de ces enzymes de *C. roseus* étaient responsables de la biosynthèse de l'ibogaïne.

L'ibogaïne est un alcaloïde indolique monoterpénique (AIM), ce type d'alcaloïde possède un précurseur commun : la strictosidine. Nous allons désormais détailler les voies de biosynthèse conduisant à la formation de l'ibogaïne à partir de la synthèse de la strictosidine, en passant par la formation de la stemmadénine.

### 3.5.1.1. Biosynthèse de la strictosidine

La strictosidine est obtenue par la condensation de la tryptamine et de la sécologanine.

La tryptamine est produite à partir de la décarboxylation enzymatique du tryptophane par le tryptophane décarboxylase (TDC). C'est le précurseur indolique des AIM.

La tryptamine et la sécologanine vont être catalysées par la strictosidine synthase (STR) pour former la strictosidine. La strictosidine est un intermédiaire clé de la synthèse d'un certain nombre d'alkaloïdes indole, y compris ceux des familles ajmalan, corynanthe, aspidosperma, quinoléine et iboga (Figure 13).

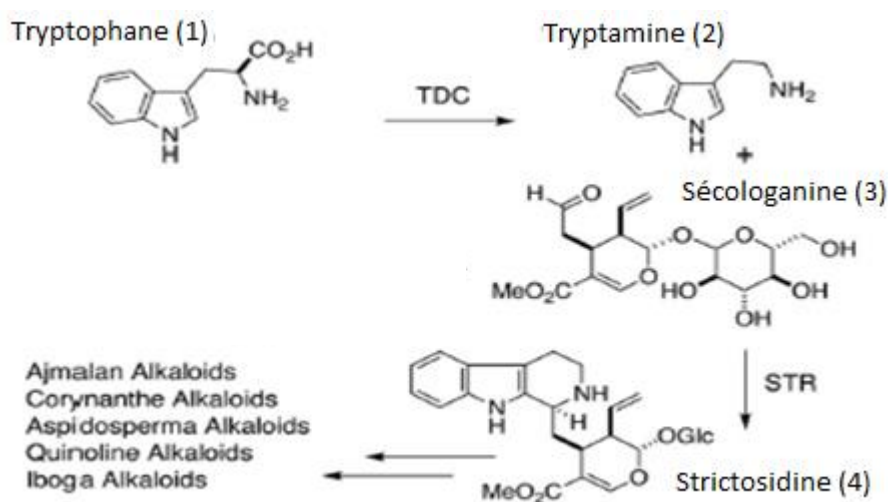


Figure 133 : biosynthèse de la strictosidine



### 3.5.1.2. Biosynthèse de la stemmadénine

La strictosidine subit un clivage de la liaison glycosidique catalysée par la strictosidine  $\beta$ D-glucosidase (SGD) pour produire le lactol 5. L'ouverture du lactol produit l'aldéhyde 6, qui se condense rapidement avec l'amine secondaire pour donner l'iminium. L'isomérisation vers le système plus conjugué produit 7, qui est immédiatement réduit par la geissoschizine synthase 1 (GS1) pour produire 8, puis l'oxydation de l'indole par la geissoschizine oxydase (GO) donne 9, qui subit immédiatement une réaction intramoléculaire de Mannich suivie d'une fragmentation de Grob pour donner de la préakuammicine 11. Comme 11 est instable, l'iminium est rapidement réduit par REDOX1. L'identification de REDOX1 a été rendue possible grâce à son homologie de séquence avec GS1, une autre iminium réductase. Une réduction ultérieure de l'aldéhyde par REDOX2 produit l'intermédiaire stable : stemmadénine 12 (Figure 14).

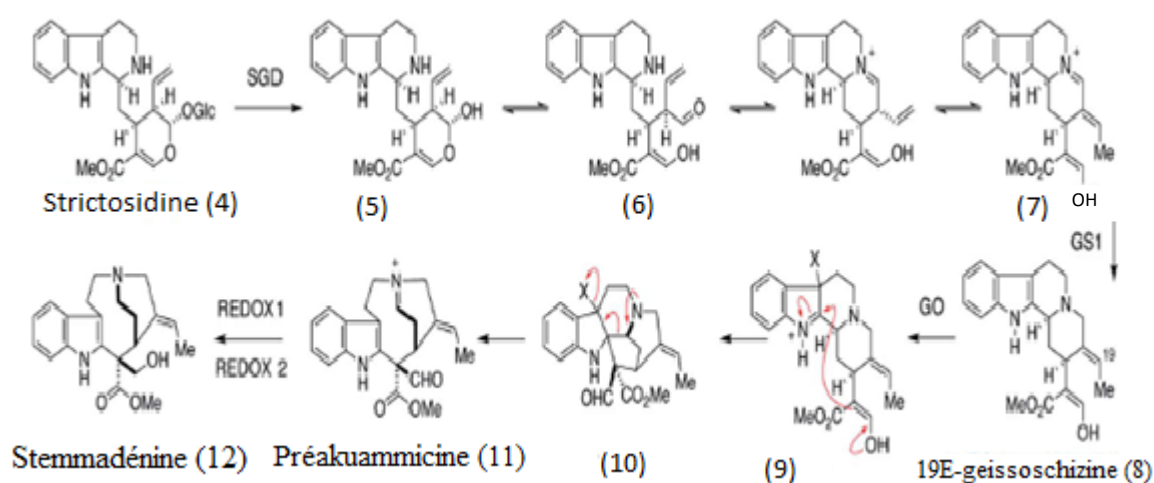


Figure 144 : biosynthèse de la stemmadénine

La stemmadénine 12 est acétylée par la stemmadénine O-acétyltransférase (SAT) pour donner l'acétate de stemmadénine 13 (Figure 15).

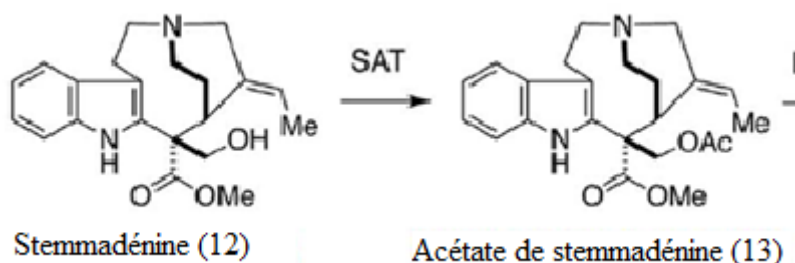


Figure 155 : biosynthèse de l'acétate de stemmadénine

### 3.5.1.3. Biosynthèse de la coronaridine

L'acétate de stemmadénine est oxydé par la précondylocarpine acétate synthase (PAS) pour donner l'acétate de précondylocarpine 14. Celle-ci est ensuite réduite par la dihydro-précondylocarpine acétate synthase (DPAS) et donne l'acétate de dihydro-précondylocarpine 15. Ce dernier subit une élimination de l'acide acétique pour donner la forme iminium de la déhydrosécodine 17, qui est ensuite isomérisé en sa forme énamine 18 (Figure 16).

La déhydrosécodine 18 est incubée avec coronaridine synthase (CorS) et, au lieu d'observer directement le produit de la coronaridine, un produit intermédiaire instable 19 est constaté, puis en incubant ce produit avec CorS on a la formation du produit 20. En incubant ce produit 20 avec la DPAS et le cofacteur nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), on la coronaridine 21 (Figure 16).

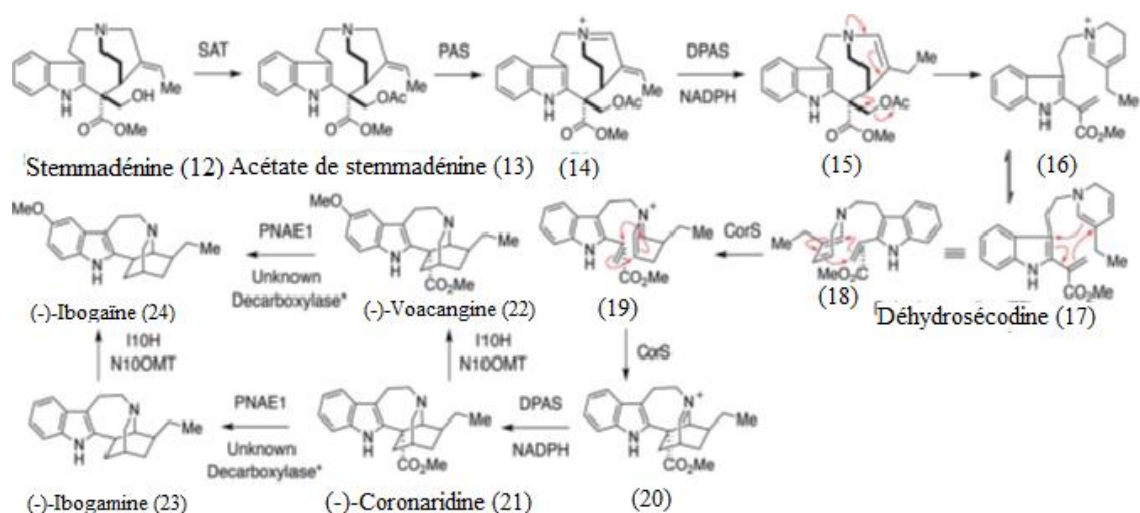


Figure 166 : biosynthèse de la coronaridine

#### 3.5.1.4. Biosynthèse de l'ibogaïne

De la coronaridine à l'ibogaïne, 4 réactions enzymatiques sont nécessaires. La première consiste à incuber la coronaridine avec l'enzyme ibogaïne 10-hydroxylase (I10H) pour donner la 10-OH-coronaridine, qui va ensuite donner la voacangine à l'aide de l'enzyme noribogaïne 10-O-méthyltransferase (N10OMT).

La voacangine est soumise à une désésterification et à une décarboxylation par l'action de l'enzyme polyneuridine aldéhyde estérase (PNAE) pour donner la voacangine, qui se converti lentement en ibogaïne. Le chauffage de la réaction a permis d'augmenter l'efficacité et la vitesse de cette conversion (Figure 16).

L'élucidation de la voie de biosynthèse de l'ibogaïne est la première étape pour la production de cette molécule par bio-ingénierie. On peut espérer pouvoir produire dans quelques années de l'ibogaïne en grande quantité et de bonne qualité (figure 17).

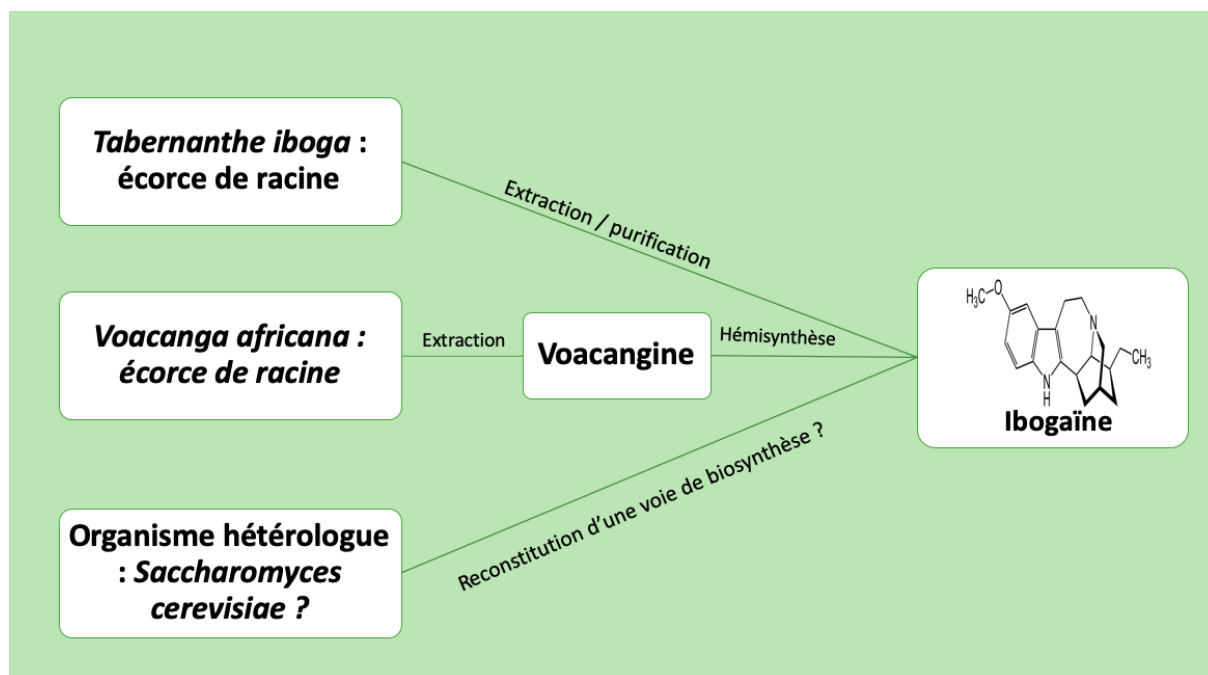


Figure 177 : voie d'obtention possible de l'ibogaïne

## 4. Conclusion

La prise en charge actuelle des usagers de drogues est limitée, la venue sur le marché de l'ibogaïne pourrait être une révolution pour ces personnes et pour le système de soin dans son ensemble. En plus des effets bénéfiques sur le traitement de l'addiction aux opioïdes, plusieurs études montrent que l'ibogaïne aurait aussi un impact dans la prise en charge des addictions aux stimulants comme l'alcool et à la nicotine (60). L'évaluation des effets de l'ibogaïne pourrait fournir de nouveaux traitements pharmacologiques à action rapide et durable pour les patients souffrant d'addiction sévère.

Contrairement aux MSO, l'ibogaïne ne semble pas entraîner d'addiction. Aux États-Unis, la *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), n'a pas identifié de surconsommation de l'ibogaïne chez les sujets qui ont en consommé dans le cadre de son programme de recherche sur l'ibogaïne, qui comprenait des tests précliniques et le développement d'un protocole d'essai clinique (29). Il s'agit d'un réel avantage par rapport aux médicaments de substitution sur le marché actuel.

De par son statut non réglementé dans un grand nombre de pays et illicite dans d'autre l'approvisionnement en ibogaïne est limité et non régulé. L'arbuste *Tabernanthe iboga* est menacé d'extinction au Gabon notamment du fait de sa surexploitation expliquer par l'intérêt grandissant des chercheurs et cliniques internationales pour trouver un remède contre l'addiction aux opiacés. Internet est la plateforme principale de commercialisation de l'ibogaïne sous toutes ses formes. Cependant la qualité des produits délivrés par les différents fournisseurs n'est pas sûre.

Pour améliorer et sécuriser l'accès de l'ibogaïne aussi bien aux chercheurs qu'aux usagers de drogues et la production, la production de l'ibogaïne peut être envisagée par bio-ingénierie. Après l'élucidation de sa biosynthèse, l'ibogaïne pourrait être produite totalement en laboratoire en insérant sa voie de biosynthèse dans un organisme hétérologue tel que *Saccharomyces cerevisiae* qui permet la production de l'acide artémisinique dans le traitement du paludisme. Il permet également la production d'insuline ou encore du vaccin contre l'hépatite B.

L'ibogaïne est une lueur d'espoir pour les personnes souffrant d'une addiction aux opioïdes. Des recherches et études doivent encore être réalisées afin que l'ibogaïne soit un traitement phare contre les addictions aux opioïdes.

## 5. Bibliographie

1. BRISACIER AC. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes ». Mise à jour septembre 2020 [Internet]. Paris: OFDT; 2020. 21 p. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO200916.pdf>
2. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Pharmacodépendance [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/pharmacodependance>
3. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Addictions [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>
4. Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
5. Glossaire sur l'étude des drogues et des addictions : R - U - OFDT [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/glossaire/r-u/>
6. OMS | Syndrome de sevrage [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/withdrawal/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/)
7. New directions in the treatment of opioid withdrawal | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673620308527?token=8663AF015C0E675F4AA258186DE2E8B04B0CBFB79D20045665290D8D8CF126FA115B2BBBCBE44B5118A0D80A87E6B25E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220510152007>
8. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiaces](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiaces)
9. WDR2019\_B1\_F.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: [https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019\\_B1\\_F.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019_B1_F.pdf)
10. Drogues, chiffres clés - 8ème édition - 2019 - OFDT [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/drogues-chiffres-cles-8eme-edition-2019/>
11. Addictions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
12. ct-5198\_methadone.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5198\\_methadone.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5198_methadone.pdf)
13. Évolution du nombre de personnes remboursées d'un médicament de substitution aux opiacés - OFDT [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-semestrielle-du-nombre-de-personnes-remboursees-dun-medicament-de-substitution-aux-opiaces/>

14. sixmo-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sixmo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sixmo-epar-product-information_fr.pdf)
15. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial | Clinical Pharmacy and Pharmacology | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533504>
16. Dépendance aux opiacés : étude de l'intérêt de la buprénorphine délivrée par un implant souscutané [Internet]. VIDAL. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19950-dependance-aux-opiaces-etude-de-l-interet-de-la-buprenorphine-delivree-par-un-implant-sous-cutane.html>
17. Évolution du nombre de décès par surdose - OFDT [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-du-nombre-de-deces-par-surdose/>
18. epfxofj6.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxofj6.pdf>
19. livret-opioides-1.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/livret-opioides-1.pdf>
20. Titre : Acheter Ibogaine HCL en ligne - Secure Kush Dispensary [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.google.fr/imgres>
21. Corkery JM. Ibogaine as a treatment for substance misuse: Potential benefits and practical dangers. In: Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 5 avr 2021]. p. 217-57. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612318300979>
22. iboga\_ws46305227.jpg (376×277) [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: [http://gfol1.silayo.com/iboga\\_ws46305227.jpg](http://gfol1.silayo.com/iboga_ws46305227.jpg)
23. Contribution à l'étude de Tabernanthe Iboga H. Bn - [Internet]. Société Française d'Ethnopharmacologie. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ethnopharmacologia.org/bibliotheque-ethnopharmacologie/contribution-a-l-etude-de-tabernanthe-iboga-h-bn/>
24. Approche thérapeutique de la prise d'iboga dans l'initiation au Bwiti vécue par les Occidentaux [Internet]. Resspir. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://resspir.org/recherche-et-documentation/articles/approche-therapeutique-de-la-prise-diboga-dans-linitiation-au-bwiti-vecue-par-les-occidentaux/>
25. Our Founder: Howard Lotsof [Internet]. The Global Ibogaine Therapy Alliance. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ibogainealliance.org/about/howard-lotsof/>
26. PRIME PubMed | Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: [https://neuro.unboundmedicine.com/medline/citation/18650249/Ibogaine\\_an\\_anti\\_addictive\\_drug:\\_pharmacology\\_and\\_time\\_to\\_go\\_further\\_in\\_development\\_\\_A\\_narrative\\_review\\_](https://neuro.unboundmedicine.com/medline/citation/18650249/Ibogaine_an_anti_addictive_drug:_pharmacology_and_time_to_go_further_in_development__A_narrative_review_)

27. Alper KR. Chapter 1 Ibogaine: A review. In: The Alkaloids: Chemistry and Biology [Internet]. Academic Press; 2001 [cité 19 janv 2021]. p. 1-38. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099959801560058>
28. RITES, TRADITIONS, ET CROYANCES - CULTUREGAB [Internet]. 2007 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <http://culturegabon.canalblog.com/archives/2007/06/15/5314609.html>
29. L'iboga, au cœur d'un trafic juteux [Internet]. Plantes et Santé. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/on-en-parle/3319-liboga-au-coeur-dun-traffic-juteux>
30. Bwiti: An Ethnography of the Religious Imagination in Africa (Princeton Legacy Library, 5327) by Fernandez, J. W.: New (2019) | GF Books, Inc. [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.abebooks.com/Bwiti-Ethnography-Religious-Imagination-Africa-Princeton/30863130128/bd>
31. Africa M. Le Bwiti, une religion africaine [Internet]. Black History. 2019 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://blackhistory7.wixsite.com/monsite/post/le-bwiti-une-religion-africaine>
32. Holy War - A Tale of Bwiti Iboga Initiation, Part 1 [Internet]. Psychedelic Times. 2018 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://psychedelictimes.com/holy-war-bwiti-iboga-initiation-part-1/>
33. JOE.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/ddzEeyr5HrYT\\_y8ijY3Kj-7mT0ji9z3kMMVYU8Jy7sc=/JOE](https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/ddzEeyr5HrYT_y8ijY3Kj-7mT0ji9z3kMMVYU8Jy7sc=/JOE)
34. ICEERS-FR2019\_Rapport-Phase-1\_Initiative-dEngagement-de-la-Communauté-de-Iboga.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.iceers.org/wp-content/uploads/2020/02/ICEERS-FR2019\\_Rapport-Phase-1\\_Initiative-dEngagement-de-la-Communaute%CC%81-de-Iboga.pdf](https://www.iceers.org/wp-content/uploads/2020/02/ICEERS-FR2019_Rapport-Phase-1_Initiative-dEngagement-de-la-Communaute%CC%81-de-Iboga.pdf)
35. Tabernanthe iboga Baill. [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Tabernanthe+iboga+Baill.>
36. How to grow Iboga ? Growing Iboga explained [Internet]. Iboga Therapy. 2020 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ibogatherapy.com/how-to-grow-iboga/>
37. Ibogaïne HCl - 3g [Internet]. Iboga Achat. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://ibogaachat.fr/iboga/ibogaïne-hcl-3g/>
38. Voacanga Africana Psychédélifique | Applications, Effets Et Culture - Zamnesia [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.zamnesia.fr/content/642-voacanga-africana>
39. Extraction Studies of Tabernanthe Iboga and Voacanga Africana [Internet]. dokumen.tips. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://dokumen.tips/documents/extraction-studies-of-tabernanthe-iboga-and-voacanga-africana.html>
40. Identification of a primary metabolite of ibogaine that targets serotonin transporters and elevates serotonin - ScienceDirect [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.proxy.scd.univ-tours.fr/science/article/pii/S0024320595002739>
41. Noribogaine. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Noribogaine&oldid=994792503>



42. PRIME PubMed | Evidence for roles of kappa-opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: [https://neuro.unboundmedicine.com/medline/citation/9138735/Evidence\\_for\\_roles\\_of\\_kappa\\_opioid\\_and\\_NMDA\\_receptors\\_in\\_the\\_mechanism\\_of\\_action\\_of\\_ibogaine\\_](https://neuro.unboundmedicine.com/medline/citation/9138735/Evidence_for_roles_of_kappa_opioid_and_NMDA_receptors_in_the_mechanism_of_action_of_ibogaine_)
43. Alper KR. Chapter 1 Ibogaine: A review. In: The Alkaloids: Chemistry and Biology [Internet]. Elsevier; 2001 [cité 14 déc 2020]. p. 1-38. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959801560058>
44. Effect of Iboga alkaloids on  $\mu$ -opioid receptor-coupled G protein activation. | wizdom.ai - intelligence for everyone. [Internet]. wizdom.ai. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.wizdom.ai/publication/10.1371/JOURNAL.PONE.0077262/title/effect\\_of\\_iboga\\_alkaloids\\_on\\_u\\_opioid\\_receptor\\_coupled\\_g\\_protein\\_activation](https://www.wizdom.ai/publication/10.1371/JOURNAL.PONE.0077262/title/effect_of_iboga_alkaloids_on_u_opioid_receptor_coupled_g_protein_activation)
45. Nielsen C. Ibogaine offers an alternative approach for treating opiate addiction. 2018 [cité 8 févr 2022]; Disponible sur: <https://open.bu.edu/handle/2144/27421>
46. Rodríguez P, Urbanavicius J, Prieto JP, Fabius S, Reyes AL, Havel V, et al. A Single Administration of the Atypical Psychedelic Ibogaine or its Metabolite Noribogaine Induces an Antidepressant-like Effect in Rats. 19 mars 2020 [cité 10 mai 2022]; Disponible sur: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c748f24c891993b4ad2fda>
47. Popik P, Skolnick P. Pharmacology of Ibogaine and Ibogaine-Related Alkaloids. In: The Alkaloids: Chemistry and Biology [Internet]. Elsevier; 1999 [cité 26 mars 2021]. p. 197-231. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959808600279>
48. Bowen WD, Vilner BJ, Williams W, Bertha CM, Kuehne ME, Jacobson AE. Ibogaine and its congeners are  $\sigma$ 2 receptor-selective ligands with moderate affinity. Eur J Pharmacol. 6 juin 1995;279(1):R1-3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001429999500247I?via%3Dihub>
49. Bowen WD. Chapter 9 Sigma receptors and iboga alkaloids. In: The Alkaloids: Chemistry and Biology [Internet]. Elsevier; 2001 [cité 19 janv 2021]. p. 173-91. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959801560137>
50. Hough LB, Pearl SM, Glick SD. Tissue distribution of ibogaine after intraperitoneal and subcutaneous administration. Life Sci. 12 janv 1996 Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0024320595023224?via%3Dihub>
51. Schenberg E, Comis MA, Alexandre J, chaves bruno, Tófoli LF, Silveira D. Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A qualitative study. J Psychedelic Stud. 23 déc 2016;1. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/312176506\\_Treating\\_drug\\_dependence\\_with\\_the\\_aid\\_of\\_ibogaine\\_A\\_qualitative\\_study](https://www.researchgate.net/publication/312176506_Treating_drug_dependence_with_the_aid_of_ibogaine_A_qualitative_study)
52. Mash DC, Kovera CA, Buck BE, Norenberg MD, Shapshak P, Hearn WL, et al. Medication Development of Ibogaine as a Pharmacotherapy for Drug Dependence. Ann N Y Acad Sci. 1998. Disponible sur : <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08242.x?sid=nlm%3Apubmed>
53. Breaking the cycle of opioid use disorder with Ibogaine: The American Journal of Drug and Alcohol Abuse: Vol 44, No 1 [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00952990.2017.1357184>

54. Journal of Legal Medicine The Need for Ibogaine in Drug and [PDF] - Free Online Publishing [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://authorzilla.com/BpEV0/journal-of-legal-medicine-the-need-for-ibogaine-in-drug-and.html>
55. dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. The antiaddictive effects of ibogaine: A systematic literature review of human studies. *J Psychedelic Stud.* avr 2017 Disponible sur : <https://akjournals.com/view/journals/2054/1/1/article-p20.xml>
56. Alper K, Lotsof H, Frenken G, Luciano D, Bastiaans J. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* 1 févr 1999. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1080/105504999305848?sid=nlm%3Apubmed>
57. Schenberg E, Comis MA, Chaves B, Silveira D. Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 29 sept 2014. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/266380963\\_Treating\\_drug\\_dependence\\_with\\_the\\_aid\\_of\\_ibogaine\\_A\\_retrospective\\_study](https://www.researchgate.net/publication/266380963_Treating_drug_dependence_with_the_aid_of_ibogaine_A_retrospective_study)
58. Brown TK, Alper K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2 janv 2018. Disponible sur : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00952990.2017.1320802>
59. PresentASIDiffusion0915(1).pdf [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: [http://www.sanpsy.univ-bordeauxsegalen.fr/data/documents/Addicto\\_FormationASI/PresentASIDiffusion0915\(1\).pdf](http://www.sanpsy.univ-bordeauxsegalen.fr/data/documents/Addicto_FormationASI/PresentASIDiffusion0915(1).pdf)
60. The Ibogaine Dossier. Ibogaine in the Treatment of Narcotic Withdrawal [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://ibogainedossier.com/ibonarco.htm>
61. Lavaud C, Massiot G. The Iboga Alkaloids. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, éditeurs. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 105* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 10 mai 2022]. p. 89-136. (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products; vol. 105). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-49712-9\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-49712-9_2)
62. How Toxic is Ibogaine? [Internet]. docshare.tips. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: [https://docshare.tips/how-toxic-is-ibogaine\\_5881e790b6d87ffd6f8b4674.html](https://docshare.tips/how-toxic-is-ibogaine_5881e790b6d87ffd6f8b4674.html)
63. The Anti-Addiction Drug Ibogaine and the Heart: A Delicate Relation [Internet]. Blossom. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://blossomanalysis.com/papers/the-anti-addiction-drug-ibogaine-and-the-heart-a-delicate-relation/>
64. ICEERS2012\_Ibogaine\_literature\_compilation.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: [http://iceers.org/Documents\\_ICEERS\\_site/Scientific\\_Papers/ibogaine/ICEERS2012\\_Ibogaine\\_literature\\_compilation.pdf](http://iceers.org/Documents_ICEERS_site/Scientific_Papers/ibogaine/ICEERS2012_Ibogaine_literature_compilation.pdf)
65. O'Hearn E, Molliver ME. Degeneration of purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030645229390500F>. *Neuroscience.* 1 juill 1993;55(2):303-10.
66. O'Hearn E, Molliver ME. The Olivocerebellar Projection Mediates Ibogaine-Induced Degeneration of Purkinje Cells: A Model of Indirect, Trans-Synaptic Excitotoxicity. *J Neurosci.* 15 nov 1997 Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6573067/>

67. Alper KR, Stajić M, Gill JR. Fatalities Temporally Associated with the Ingestion of Ibogaine: FATALITIES TEMPORALLY ASSOCIATED WITH THE INGESTION OF IBOGAINE. J Forensic Sci. mars 2012. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/221769448\\_Fatalities\\_Temporally\\_Associated\\_with\\_the\\_Ingestion\\_of\\_Ibogaine](https://www.researchgate.net/publication/221769448_Fatalities_Temporally_Associated_with_the_Ingestion_of_Ibogaine)
68. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale R, Ervin FR, Kamlet JD, et al. Chapter 8 Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. In: The Alkaloids: Chemistry and Biology [Internet]. Elsevier; 2001 [cité 5 janv 2021]. p. 155-71. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099959801560125>
69. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 21 déc 2016 [cité 5 janv 2021];2016(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464022/>
70. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale RF, Ervin FD, Williams IC, et al. Ibogaine: Complex Pharmacokinetics, Concerns for Safety, and Preliminary Efficacy Measures. Ann N Y Acad Sci. 2000. Disponible sur : <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05213.x?sid=nlm%3Apubmed>
71. Mazoyer C, Carlier J, Boucher A, Péoc'h M, Lemeur C, Gaillard Y. Fatal Case of a 27-Year-Old Male After Taking Iboga in Withdrawal Treatment: GC-MS/MS Determination of Ibogaine and Ibogamine in Iboga Roots and Postmortem Biological Material. J Forensic Sci. 2013. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/255688455\\_Fatal\\_Case\\_of\\_a\\_27-Year-Old\\_Male\\_After\\_Taking\\_Iboga\\_in\\_Withdrawal\\_Treatment\\_GC-MSMS\\_Determination\\_of\\_Ibogaine\\_and\\_Ibogamine\\_in\\_Iboga\\_Roots\\_and\\_Postmortem\\_Biological\\_Material](https://www.researchgate.net/publication/255688455_Fatal_Case_of_a_27-Year-Old_Male_After_Taking_Iboga_in_Withdrawal_Treatment_GC-MSMS_Determination_of_Ibogaine_and_Ibogamine_in_Iboga_Roots_and_Postmortem_Biological_Material)
72. DemeRx IB, Inc. Ibogaine to Determine Maximum Tolerated Dose (MTD) or Treat-to-Target Dose (TTD) for the Evaluation of Efficacy and Safety [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 août [cité 21 févr 2022]. Report No.: NCT05029401. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05029401>
73. iboga\_extraction\_manual\_french.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: [https://ia902902.us.archive.org/30/items/ibogaine\\_literature/iboga\\_extraction\\_manual\\_french.pdf](https://ia902902.us.archive.org/30/items/ibogaine_literature/iboga_extraction_manual_french.pdf)
74. Voacanga+extraction+manual\_phase\_1.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: [https://s3.ca-central-1.amazonaws.com/ibosafe-pdf-resources/Toward+a+Safer+Drug/Voacanga+extraction+manual\\_phase\\_1.pdf](https://s3.ca-central-1.amazonaws.com/ibosafe-pdf-resources/Toward+a+Safer+Drug/Voacanga+extraction+manual_phase_1.pdf)
75. González B, Fagúndez C, Peixoto de Abreu Lima A, Suescun L, Sellanes D, Seoane GA, et al. Efficient Access to the Iboga Skeleton: Optimized Procedure to Obtain Voacangine from Voacanga africana Root Bark. ACS Omega. 6 juill 2021. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264847/>
76. Bouso JC, Fornís I, Vilamala MV, Loenen BD, Sainz-Cort A, Jiménez-Garrido DF, et al. An analytical study of iboga alkaloids contained in Tabernanthe iboga-derived products offered by ibogaine treatment providers. Arch Clin Psychiatry São Paulo. avr 2020. Disponible sur [https://www.researchgate.net/publication/340844947\\_An\\_analytical\\_study\\_of\\_iboga\\_alkaloids\\_contained\\_in\\_Tabernanthe\\_iboga-derived\\_products\\_offered\\_by\\_ibogaine\\_treatment\\_providers\\_MIrela\\_ventura\\_vilaMala\\_2](https://www.researchgate.net/publication/340844947_An_analytical_study_of_iboga_alkaloids_contained_in_Tabernanthe_iboga-derived_products_offered_by_ibogaine_treatment_providers_MIrela_ventura_vilaMala_2)

77. International Center for Ethnobotanical Education, Research & Service (ICEERS) [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://idpc.net/fr/profile/iceers/page:2?untranslated=true>
78. Biosynthesis - Latest research and news | Nature [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/subjects/biosynthesis?proof=t>
79. Farrow S, Kamileen MO, Meades J, Ameyaw B, Xiao Y, O'Connor S. Cytochrome P450 and O-methyltransferase catalyze the final steps in the biosynthesis of the anti-addictive alkaloid ibogaine from *Tabernanthe iboga*. *J Biol Chem*. 2018. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130943/>

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Madoé Loïs AHODIKPE AMBOUROUE

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in purple ink, consisting of a large, stylized loop with the initials 'AL' and 'AH' visible within it.

## SIGNATURES DES DIRECTEURS DE THÈSE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21303824t

N° Thèse : 19

Nom et Prénom : AHODIKPE AMBOUROUE Madoé Loïs

Sujet : En quoi l'élucidation de la voie de biosynthèse de l'ibogaïne peut-elle révolutionner la prise en charge des patients usagers de drogues ?

Tours, le : 20 mai 2022.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Arnaud Lanoue



Vu et Transmis :

Le Doyen



**TITRE DE LA THÈSE**

En quoi l'élucidation de la voie de biosynthèse de l'ibogaïne peut-elle révolutionner la prise en charge des patients usagers de drogues ?

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Le monde fait actuellement face à une crise concernant l'usage d'opioïdes. Cet usage peut entraîner des addictions. Pour les traiter, des médicaments de substitutions aux opioïdes existent mais peuvent être détournés et entraîner des risques de surdosage ou des décès.

L'ibogaïne est un alcaloïde de la famille des Apocynacées principalement extraite de l'écorce de racine de l'arbuste *Tabernanthe iboga*. Cet arbuste est retrouvé en Afrique équatoriale, notamment au Gabon où cette plante est la pièce maîtresse du culte bwiti. Après la découverte de ses propriétés anti-addictives un engouement international s'est créé autour d'elle. Elle s'inscrit dans ce contexte comme un « espoir » à la prise en charge des usagers de drogues grâce à un mécanisme d'action différent des molécules actuellement mises sur le marché allopathique.

Cependant l'accès à l'ibogaïne et à l'iboga pose problème, l'arbuste est classé comme appartenant à une espèce en danger du fait de sa surexploitation, de plus sa commercialisation fait l'objet d'un trafic international non réglementé et illégal.

L'élucidation de la voie de biosynthèse de l'ibogaïne pourrait être la première étape vers la production de cet alcaloïde par bio ingénierie afin d'obtenir une production stable et continue.

**MOTS-CLÉS**

Opioïde, iboga, ibogaïne, addiction, biosynthèse, traitement

**JURY**

**PRÉSIDENTE** : Mme **ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile**, Pharmacien, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Université de Tours

**MEMBRES** :

- M. **LANOUE Arnaud**, Directeur de thèse, Maître de conférences, Biologie cellulaire et biologie végétale, Université de Tours

- M. **BREDELOUX Pierre**, Pharmacien, Maître De Conférences en pharmacologie, Université de Tours

- Mme **CARLUER Léa**, Pharmacienne d'officine, Blois

Soutenue le lundi 2 Mai à la Faculté de Pharmacie de Tours