



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2018

THESE n°6

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 25 janvier 2018 par

M. LUANGPHAKDY Devillier

Né le 13 avril 1988

A Lyon

LSD, de l'utilisation récréative aux perspectives thérapeutiques

JURY

Pr ZIMMER Luc, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Dr FOUILLET Bruno, Maître de Conférences des Universités

Dr YILDIZ Nazifé, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
- Présidence du Conseil Académique
- Vice-Président du Conseil d'Administration
- Vice-Président de la Commission Recherche
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

M. Frédéric FLEURY
M. Hamda BEN HADID
M. Didier REVEL
M. Fabrice VALLEE
M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

A Monsieur le Professeur Luc ZIMMER,

Qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse et que je remercie pour son aide et ses précieux conseils, m'ayant aidé à mener à bien ce travail. Qu'il note ici tout mon respect et ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Bruno FOUILLET,

Qui me fait l'honneur d'être parmi les membres du jury afin de juger ce travail, qu'il reçoive toute ma reconnaissance et ma sympathie.

A Mademoiselle le Docteur Nazifé YILDIZ,

Qui me fait le plaisir de siéger comme membre du jury, qu'elle reçoive ici toute ma gratitude et ma sympathie.

A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mes études. C'est grâce vos sacrifices que je dois ma réussite aujourd'hui. Merci pour tout.

Mes sœurs, Sylvie, Viviane et Caroline ainsi qu'à mes beaux-frères Nicolas et Dave, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces années. Que ce fut bon de voyager avec vous tous au Laos cet hiver.

Mes neveux Antoine et Simon, mes chouchous. Merci d'être là et de m'apporter votre joie de vivre si communicative.

A mes amis,

Donovan et Audrey, Garik et Mika, bientôt 5 ans qu'on se connaît et vous êtes toujours là. C'est toujours un plaisir de vous avoir à mes côtés. Merci infiniment pour votre soutien. A force de vous parler de ma thèse, c'est devenu un peu la vôtre aussi.

Mes potes de fac, Francis, Anto, Abdel, Abdallah, Nazifé, Hulya, Maxime et Mickael, merci de m'avoir accompagné tout au long de mes études. Votre présence m'a rendu moins difficiles les innombrables heures de TP.

A toutes les pharmacies auxquelles j'ai travaillé et qui m'ont accordé leur confiance. C'est grâce à vous que je suis le pharmacien que je suis aujourd'hui. Merci plus particulièrement à la Pharmacie du Marché à St Priest qui m'a permis de travailler pour la première fois en officine et à la Pharmacie Lacassagne où j'ai effectué mon stage de fin d'année et qui m'a permis d'effectuer mes débuts en tant que pharmacien adjoint.

Table des matières

1	Les substances hallucinogènes.....	14
1.1	LSD.....	14
1.1.1	Origine : Ergot de seigle.....	14
1.1.2	Découverte du LSD	17
1.1.3	Contexte historique.....	18
1.1.3.1	LSD, symbole de la contre-culture.....	18
1.1.3.2	Artistes et LSD	21
1.1.3.3	LSD et expérimentation militaire	26
1.1.3.4	Interdiction du LSD	28
1.1.4	Epidémiologie	31
1.1.5	Législation.....	32
1.1.5.1	Définition donnée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).....	33
1.1.5.2	Cadre législatif international	33
1.1.5.3	Risques encourus.....	33
1.1.6	Présentation et mode de prise	34
1.2	Psilocybine.....	36
2	Pharmacologie.....	38
2.1	LSD.....	38
2.1.1	Classification.....	38
2.1.2	Structure et propriétés physicochimiques	39
2.1.3	Mécanisme d'action	40
2.1.4	Pharmacocinétique.....	44
2.1.4.1	Absorption	44
2.1.4.2	Distribution.....	44
2.1.4.3	Métabolisme.....	45
2.1.4.4	Élimination.....	45
2.1.5	Effets.....	46
2.1.5.1	Effets somatiques	47
2.1.5.2	Effets psychiques.....	47
2.1.6	Toxicologie.....	48
2.1.6.1	Bad trip	49
2.1.6.2	Flashback ou retour d'acide	49
2.1.6.3	Dépendance.....	49
2.2	Psilocybine.....	50

2.2.1	Structure et propriétés chimiques	50
2.2.2	Mécanisme d'action	50
2.2.3	Pharmacocinétique.....	51
2.2.4	Effets.....	53
2.2.5	Toxicologie.....	54
3	De nouvelles perspectives thérapeutiques pour le LSD ?	55
3.1	Généralités	55
3.1.1	Les différentes psychothérapies.....	57
3.1.2	Déroulement d'une séance psychothérapeutique.....	59
3.2	Indication du LSD.....	60
3.2.1	Traitement des addictions.....	61
3.2.1.1	Sevrage alcoolique.....	61
3.2.1.2	Sevrage des drogues dures.....	65
3.2.2	Traitement de l'algie vasculaire de la face	65
3.2.3	Traitement de l'anxiété liée à la fin de vie	67
3.2.4	Traitement de la dépression.....	72
3.2.5	Traitement des troubles obsessionnels du comportement	73
3.3	Possibles mécanismes d'action	74
3.3.1	Au niveau pharmacologique.....	74
3.3.2	Au niveau psychologique.....	76
3.4	Discussion	77
4	Conclusion	79

Table des illustrations

Figure 1: Epis parasités par <i>Claviceps purpurea</i> (4)	14
Figure 2: A gauche, représentation de Saint Antoine et d'un malade atteint d'ergotisme. Le feu de Saint Antoine est symbolisé par la main en flamme du malade. A droite, représentation d'une amputation, recours ultime du Feu de Saint Antoine (6).....	15
Figure 3: La Une du Midi Libre sur le rôle présumé de la CIA dans l'affaire du pain maudit dans la commune de Pont Saint Esprit (7).....	16
Figure 4: Albert Hofmann, inventeur du LSD	17
Figure 5: Buvard de LSD rendant hommage au retour en vélo d'Albert Hofmann	18
Figure 6: Photographie prise lors d'une "marche vers le Pentagone" pour protester contre la guerre du Vietnam, prise le 21 octobre 1967	19
Figure 7: Timothy Leary (à gauche) et Richard Alpert dit Baba Ram Dass (à droite)	20
Figure 8: Timothy Leary étudie l'influence des psychédéliques dans l'art (11)	20
Figure 9: Ken Kesey	21
Figure 10: Bus de Merry Pranksters	22
Figure 11: Aldous Huxley.....	23
Figure 12: The Grateful Dead	23
Figure 13: Jefferson Airplane.....	24
Figure 14: Affiche promotionnelle des Acid Test: Can you pass The Acid Test.....	25
Figure 15: Affiche pour un concert au Fillmore Auditorium réalisée par Wes Wilson	26
Figure 16: Soldats américains hilares après une prise de LSD (19)	28
Figure 17: Chronologie du LSD et de la psilocybine (Vollenweider 2010)	30
Figure 18: Evolution de l'expérimentation des principales drogues illicites à 17 ans en métropole depuis 2000 (en %) d'après l'enquête ESCAPAD – OFDT (24).....	32
Figure 19: Buvards de LSD aux différents motifs (32)	35
Figure 20: A gauche, gels de LSD. A droite, micropointes de LSD (33,34).....	35
Figure 21: Figurine d'un chamane tenant dans ses mains des champignons hallucinogènes (36).....	36
Figure 22: Molécule de LSD formé à partir d'acide lysergique et de diéthylamide	39
Figure 23: Position anatomique du noyau raphé (35).....	41
Figure 24: Localisation des récepteurs sérotoninergiques (42)	42
Figure 25: Position anatomique du locus coeruleus (50).....	43
Figure 26: Les métabolites du LSD (67)	45
Figure 27: Molécule de psilocybine.....	50
Figure 28: Déphosphorylation de la psilocybine en psilocine	51

Figure 29: Métabolisme de la psilocybine (79)	52
Figure 30: Harry Williams injecte du LSD dans la bouche de Carl Pfeiffer, un confrère médecin, à l'Université d'Edmorey à Atlanta en 1955 (11)	55
Figure 31: Ampoules de LSD commercialisées sous le nom de DELYSID® (82)	56
Figure 32: Salle où se déroule l'expérience magico-mystique à l'Université John Hopkins, Baltimore USA (87).....	59
Figure 33: Déroulement d'une séance magico-mystique à l'Université John Hopkins, Baltimore USA (87)	60
Figure 34: Amélioration dans le sevrage alcoolique après la prise de LSD à la 1ère date de suivi versus traitement contrôle (2).....	63
Figure 35: Score STAI-E et STAI-T durant les différentes phases de l'étude (N=9)	69
Figure 36: Relation entre le score Mystical Experience et le niveau d'anxiété et de dépression.....	70
Figure 37 : Système de récompense mésolimbique (119)	75
Figure 38: Localisation du cortex cingulaire (50).....	76

Un hallucinogène est défini comme une substance pharmacologique dont l'absorption induit chez l'homme des modifications importantes et transitoires de la perception, des processus de pensée et de l'humeur. Cette faculté à pouvoir modifier le psychisme a toujours fasciné l'Homme. Les hallucinogènes ont joué un rôle central dans de nombreuses civilisations, que ce soit en Mésopotamie, en Inde, en Perse, en Égypte, en Afrique, en Chine, au Japon, en Europe ou encore en Amérique précolombienne (1). Autrefois, les sociétés tribales avaient recours aux hallucinogènes lors de séances chamaniques, de rites de passage ou initiatiques, ou à des fins thérapeutiques. L'usage des psychédéliques faisait partie intégrante de leur culture.

Au fil du temps, l'image des hallucinogènes a évolué. L'utilisation massive de ces substances par la contre-culture nord-américaine dans les années soixante suivi d'une forte répression a changé la perception des hallucinogènes auprès du grand public. Les psychédéliques sont dès lors apparues comme des drogues extrêmement dangereuses, aux effets dévastateurs et à la réputation sulfureuse.

La recherche scientifique a été grandement impactée. Les études ont été délaissées au profit de débats sur la consommation. La réflexion scientifique s'est accompagnée d'un jugement de valeur et le positionnement des chercheurs a pris une dimension idéologique. L'exemple le plus marquant de cette période fut avec le diéthylamide de l'acide lysergique (Lysergic Acid Diethylamide ou LSD). Être pour ou contre le LSD pouvait s'apparenter à être pour ou contre la contre-culture.

Après plusieurs décennies de stagnation, la recherche sur les hallucinogènes a repris progressivement. Les avancées technologiques des dernières années, notamment dans le domaine de la neuro-imagerie, ont relancé les recherches. Dernièrement, une méta-analyse effectuée par des chercheurs de l'Université des Sciences et Technologie de Norvège sur l'utilisation du LSD a montré des résultats encourageants dans le sevrage alcoolique (2). Les scientifiques demandent que d'autres recherches soient menées.

L'objet de cette thèse portera sur les applications thérapeutiques potentielles du LSD. Elle s'organisera autour de trois axes majeurs : l'histoire du LSD dans une première partie, sa pharmacologie et ses propriétés chimiques dans une seconde et les principaux axes thérapeutiques des psychédéliques et dernières connaissances en cours. Le cas de la psilocybine sera également abordé car elle partage de nombreuses propriétés communes avec le LSD.

1 Les substances hallucinogènes

1.1 LSD

1.1.1 Origine : Ergot de seigle

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) est un champignon du groupe des Ascomycètes. Il s'agit de la forme de résistance du champignon. Il parasite les céréales telles que le seigle, l'orge ou le froment. Il tire son nom de sa forme caractéristique rappelant un ergot de coq. Il se présente sous la forme d'une excroissance noire ou violette de quelques centimètres, le sclérote, qui se fixe au niveau des grains des céréales (3).



Figure 1: Epis parasités par *Claviceps purpurea* (4)

La toxicité provient des mycotoxines, comme l'ergotamine, que le champignon synthétise. Ces mycotoxines ont été responsables de nombreuses épidémies durant le Moyen-Âge. De 857 à la fin du XVIIIe siècle, on dénombrait 103 épidémies d'ergotisme en Europe dont la plupart en France et en Allemagne. Les composés ergotés alcaloïdes se concentrent dans les graines de seigle, qui servent à produire de la farine. La farine de seigle, qui constituait l'élément de base de l'alimentation et servait à confectionner le pain noir, a été ainsi la source de nombreuses intoxications, lorsque celle-ci était ergotée (5).

L'ergotisme peut se présenter sous deux formes : un **ergotisme convulsif** caractérisé par des crampes ou bien un **ergotisme gangreneux** se manifestant par des ischémies et des nécroses. L'ergotisme fut longtemps appelé « Feu sacré », « Mal des Ardents » ou encore « Feu de Saint Antoine » du fait des symptômes qu'il provoquait chez les malades (brûlure, nécrose et noircissement des extrémités). A l'époque, on pensait qu'il s'agissait d'une punition divine. Les malades priaient Saint Antoine, le saint patron des ergotiques et effectuaient des pèlerinages. Cela leur permettait de s'éloigner de la source du pain ergoté et de guérir.

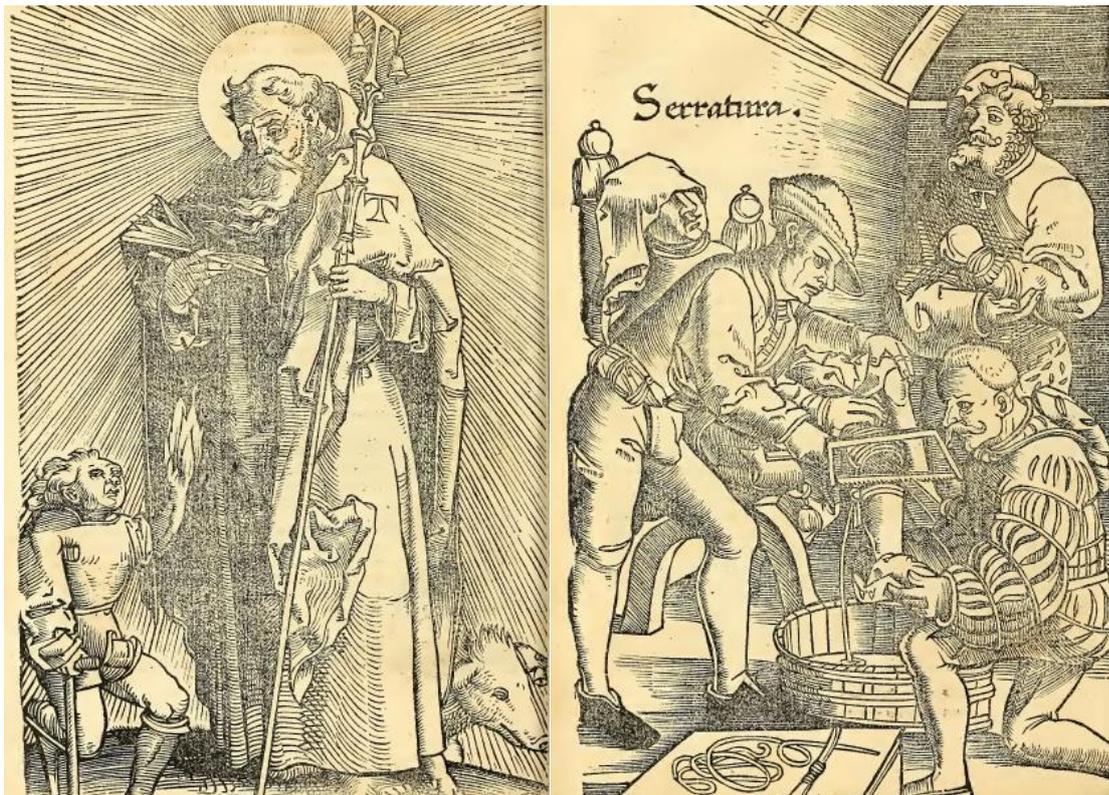


Figure 2: A gauche, représentation de Saint Antoine et d'un malade atteint d'ergotisme. Le feu de Saint Antoine est symbolisé par la main en flamme du malade. A droite, représentation d'une amputation, recours ultime du Feu de Saint Antoine (6)

L'ergotisme perdura jusqu'au milieu du XXe siècle malgré les progrès de l'agriculture. Parmi les quelques cas recensés, un fait marquant est à relever.

Durant l'été 1951, les habitants de la commune de Pont-Saint-Espirit dans le Gard, furent touchés par une série d'intoxications alimentaires. Il y eut 7 décès et des centaines de malades. Cliniquement, les malades étaient sujets à des hallucinations et des crises vasoconstrictrices, ce qui laissait penser à une crise d'ergotisme. Mais ce diagnostic n'a jamais pu être prouvé. Selon l'historien Steven L. Kaplan : « *Faute de nom du mal, on veut connaître celui de l'homme responsable [...] On accuse le boulanger, son mitron, puis l'eau des fontaines,*

puis les modernes machines à battre, les puissances étrangères, la guerre bactériologique, le diable, la SNCF, le pape, Staline, l'Eglise, les nationalisations ». L'enquête de l'époque ne permit pas de déceler l'origine du mal, ce qui a laissé cours à des nombreuses hypothèses parfois des plus farfelues. L'une d'elles prétendait que la commune de Pont-Saint-Esprit aurait été victime d'une expérimentation grandeur nature menée par la CIA. Le service de renseignements américain aurait délibérément répandu par voie aérienne une mixture à base de LSD et procédé à une contamination de produits alimentaires locaux.



Figure 3: La Une du Midi Libre sur le rôle présumé de la CIA dans l'affaire du pain maudit dans la commune de Pont Saint Esprit (7)

1.1.2 Découverte du LSD

C'est à Bâle (Suisse) en 1938, au sein des laboratoires Sandoz, que le LSD fut découvert à la suite des travaux menés par A. Hofmann sur les alcaloïdes de l'ergot de seigle dérivés de l'acide lysergique. De nombreux dérivés de l'acide lysergique, naturellement présents dans le champignon ou obtenus par héli-synthèse, étaient déjà utilisés en thérapeutique pour leur action sur l'appareil circulatoire et sur l'utérus. Hofmann fut amené à extraire l'acide lysergique et à synthétiser une multitude de dérivés. La vingt-cinquième molécule synthétisée fut le diéthylamide de l'acide lysergique. Elle fut testée sur l'animal comme tous les autres dérivés, mais son étude fut très rapidement écourtée car jugée sans intérêt.



Figure 4: Albert Hofmann, inventeur du LSD

Ce n'est que bien plus tard, en avril 1943, que les propriétés hallucinogènes du LSD furent mises en évidence. Au cours d'une réévaluation de la molécule, Hofmann synthétisa le LSD sous forme de tartrate. Il fut alors pris de troubles et de malaises et dut rentrer chez lui. Pendant deux heures, des hallucinations ainsi qu'une sensation d'ébriété accompagnèrent son retour en vélo. A la recherche de la molécule qu'il avait manipulée et qu'il l'avait rendu dans cet état, il suspecta le LSD. Pour s'en assurer, il ingéra volontairement 250 µg de LSD, une dose qu'il considérait très faible. L'expérience fut beaucoup plus intense que la première fois. Il se senti totalement déboussolé, n'ayant plus aucune notion de temps ni d'espace. Il expérimenta une succession d'hallucinations colorées et des modifications de la conscience de soi avec parfois une impression de dépersonnalisation. L'expérience lui semblait par moment effroyable, le menant presque à l'agonie. Les symptômes s'estompèrent au bout de six heures avant de disparaître totalement. Le lendemain matin, Hofmann regagna la pleine possession de ses moyens avec une sensation de bien-être total, tout en ayant gardé intacts les souvenirs de la veille (8).



Figure 5: Buvard de LSD rendant hommage au retour en vélo d'Albert Hofmann

Albert Hofmann est convaincu que sa molécule pouvait ouvrir un champ thérapeutique extraordinaire. Il en informe le directeur du département pharmacologique des laboratoires Sandoz, le Pr Rothlin, qui l'expérimente à son tour (3). Par la suite, le laboratoire Sandoz, commercialisera le LSD sous le nom commercial Delysid® et le diffusera auprès des psychiatres et psychologues pour qu'ils puissent l'expérimenter sur leurs patients.

1.1.3 Contexte historique

1.1.3.1 LSD, symbole de la contre-culture

Dans les années 1960, le LSD fait de plus en plus d'adeptes au sein de la communauté hippie aux États-Unis. Des articles de presse ainsi que des livres relatent « l'extraordinaire voyage » vécu sous l'effet des hallucinogènes. Le mouvement psychédélique gagne du terrain en Californie. Haight-Ashbury, à San Francisco, devient le quartier emblématique du mouvement hippie.

Le mouvement psychédélique prend de l'ampleur en réaction au conventionnalisme des années cinquante (9). Le mouvement hippie émerge en revendiquant la liberté sexuelle et prônant la consommation de substances illicites dont le LSD. Les hippies rejettent les valeurs traditionnelles, le mode vie de leurs parents et cherchent à fuir la société de consommation. Ils s'opposent à la Guerre du Vietnam et optent pour un discours pacifique orienté vers le Flower Power.



Figure 6: Photographie prise lors d'une "marche vers le Pentagone" pour protester contre la guerre du Vietnam, prise le 21 octobre 1967

Timothy Leary et Richard Alpert, deux jeunes psychologues arrivés à l'université d'Harvard, vont introduire les drogues psychédéliques sur les campus universitaires. Ils vont explorer les effets des substances psychédéliques sur l'esprit humain et ses relations avec le cerveau, le corps et son environnement. Leary sera à l'auteur de cette célèbre citation « Turn on, tune in, drop out » (« Ouvrez-vous, Soyez à l'écoute, Vivez en marge »), devise synonyme de libération, de contemplation et de contestation. Les deux psychologues feront la propagande de l'usage du LSD sur le campus ce qui leur vaudra d'être exclus de l'université d'Harvard en 1963. Par la suite, Leary partira s'installer à Millbrook, dans l'état de New York, dans une propriété mise à disposition par un riche donateur. L'endroit deviendra rapidement un modèle de genre de vie psychédélique (10).



Figure 7: Timothy Leary (à gauche) et Richard Alpert dit Baba Ram Dass (à droite)



Figure 8: Timothy Leary étudie l'influence des psychédéliques dans l'art (11)

Le Summer of Love (Eté de l'amour) durant l'été 1967 sera l'occasion pour des milliers de hippies de se réunir à Haight Ashbury. Non loin de là, au Golden Gate Park, se tiennent de grandes réunions, love-in ou be-in et des concerts de rock gratuits avec les groupes de

l'époque (Grateful Dead, Jefferson Airplane ou Country Joe and the Fish). La distribution gratuite de LSD y sera très importante. Les prises de LSD sous forme de buvard pouvaient aller jusqu'à 800 µg (3).

1.1.3.2 Artistes et LSD

Le mouvement psychédélique sera à l'origine d'une révolution culturelle à contre courant. Il aura une influence sur un grand nombre de domaines artistiques : la littérature, la musique, le cinéma et les arts graphiques. Comme il est supposé augmenter la créativité, le LSD va susciter un certain engouement auprès des artistes et des intellectuels.

Les précurseurs du psychédéisme en littérature sont les écrivains de la « Beat Generation », comme Jack Kerouac, Allen Ginsberg ou William S. Burroughs. Jack Kerouac associe au psychédéisme un puissant désir d'abolir les sens et les consciences. Par la suite, d'autres écrivains, tels que Aldous Huxley, Ken Kesey ou encore Tom Wolf, vont expérimenter à leur tour les psychédéliques et en décrire les effets dans leurs ouvrages.

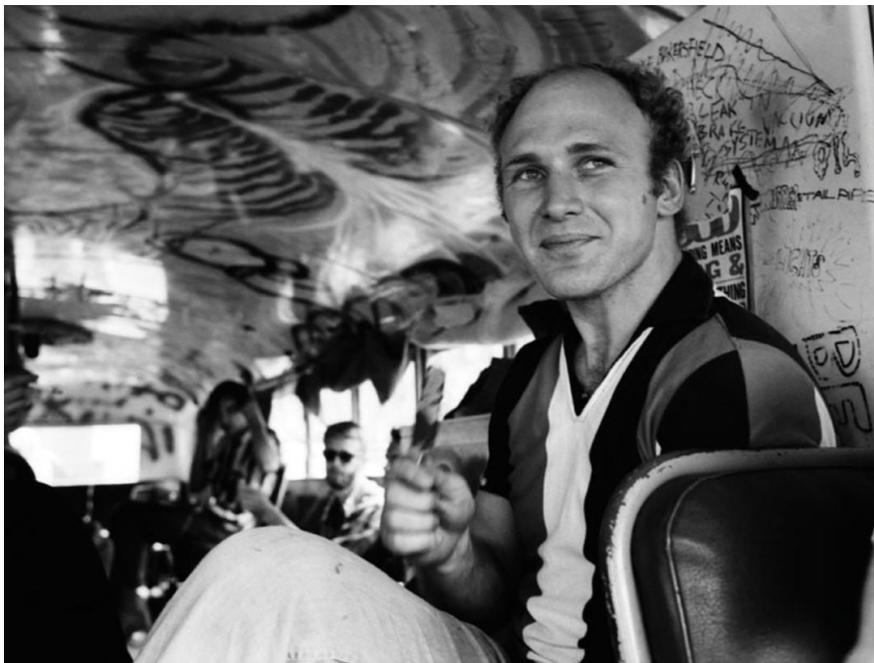


Figure 9: Ken Kesey

Ken Kesey est l'auteur du bestseller, *Vol au-dessus d'un nid de coucou*. Son roman s'inspire d'une expérience LSD qu'il a eu en tant que volontaire dans une clinique californienne. Le livre sera ensuite adapté au cinéma et remportera de nombreuses récompenses. Ken Kesey est

aussi l'un des membres des Merry Pranksters, un groupe de « joyeux lurons » ayant traversé les États-Unis au bord d'un bus scolaire repeint aux motifs psychédéliques. Au volant du bus, on retrouvait le poète et écrivain Neal Cassady. Il a notamment inspiré le personnage de Dean Moriarty dans le livre *On the road* de son ami Jack Kerouac (12). Au retour de leur périple, ils organisèrent des fêtes appelés « acid-test » où des milliers de convives étaient invités à expérimenter le LSD sur fond de rock psychédélique. Tom Wolf en fit le récit dans son ouvrage *Acid test*.



Figure 10: Bus de Merry Pranksters

Aldous Huxley relate dans *Les portes de la perception*, l'expérience psychédélique qu'il a vécu avec la mescaline, sous la supervision du psychiatre Humphrey Osmond. Le titre de son ouvrage inspira plus tard le chanteur Jim Morrison pour le choix du nom de son groupe « The Doors ». Les psychédéliques ont accompagnés Aldous Huxley jusqu'à la fin de sa vie. Atteint d'un cancer avancé de la gorge et sentant son heure arrivée, il demanda à sa femme de lui administrer une dose de « LSD, 100 µg, i.m » sur son lit de mort (13).

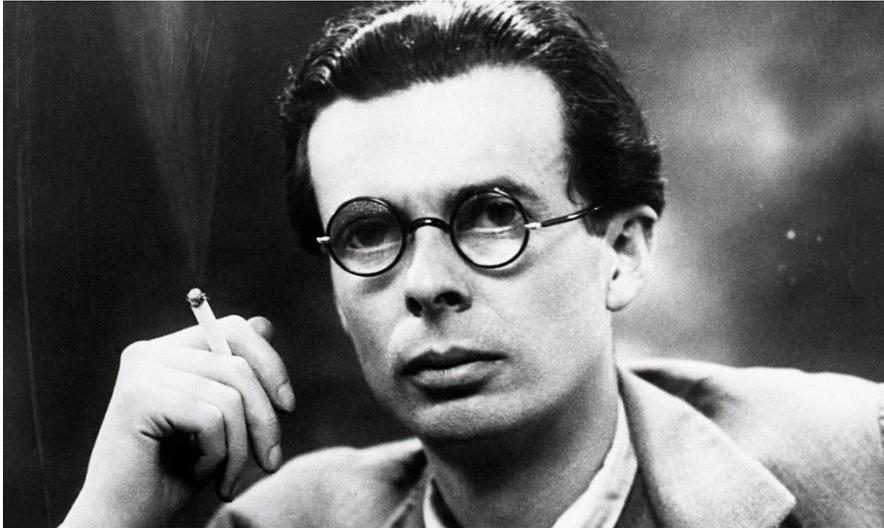


Figure 11: Aldous Huxley

L'univers musical de l'époque fut largement influencé par le LSD. Les pionniers du rock psychédélique se nomment The Grateful Dead et Jefferson Airplane.

The Grateful Dead est un groupe de rock américain et est considéré comme l'un des principaux représentants du mouvement psychédélique. Leur musique planante, teintée de blues et de folk, se démarque par la longueur de leurs morceaux pouvant parfois dépasser la demi-heure (12).



Figure 12: The Grateful Dead

Jefferson Airplane est un groupe de rock, originaire de San Francisco, et est considéré comme l'un des précurseurs du mouvement psychédélique. Leur chanson phare « White Rabbit » fait référence aux effets du LSD. Les paroles énigmatiques empruntent l'univers d'Alice au pays des merveilles de Lewis Carrol (14).



Figure 13: Jefferson Airplane

La chanson des Beatles « Lucy in the sky with diamonds » fit couler beaucoup d'encre en raison des initiales rappelant le nom de la drogue psychédélique. John Lennon a toujours affirmé que le titre de cette chanson provenait d'un dessin de son fils Julian qui aurait décrit sa camarade de classe, Lucy, dans un ciel au milieu des diamants (12).

Le festival de Woodstock en août 1969 constituera l'avènement du rock psychédélique, où près de 500 000 personnes se réuniront pour assister aux différents concerts. On y retrouve toutes les vedettes de l'époque : The Who, Jimi Hendrix, Joe Cocker, Janis Joplin, Santana, Ravi Shankar ou encore Joan Baez (12).

Dans le domaine du graphisme, l'art psychédélique s'exprime à travers les affiches et les sérigraphies faisant la promotion de concerts, de sit-in et de manifestations pacifiques. Les affiches se démarquent par l'utilisation de couleurs vives, de formes mouvantes, de motifs énigmatiques et d'une typographie ondoyante. Le graphiste Wes Wilson est resté célèbre pour ses posters de concerts pour le Fillmore Auditorium, un célèbre club de jazz de San Francisco (15).

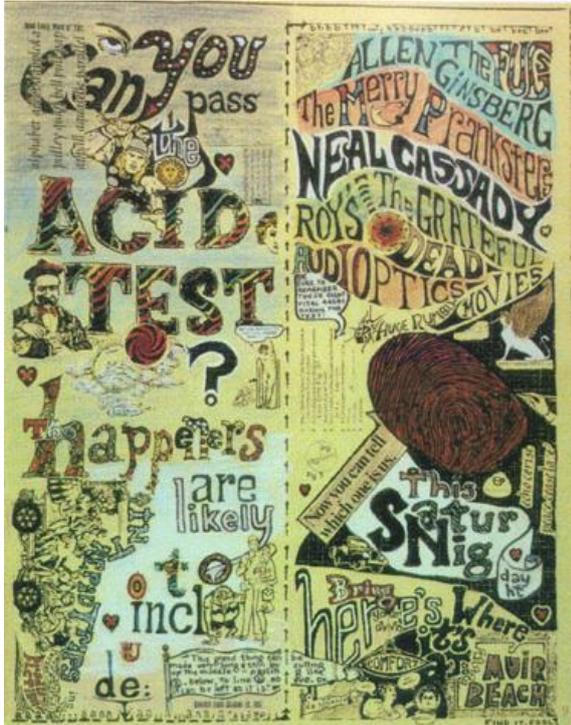


Figure 14: Affiche promotionnelle des Acid Test: Can you pass The Acid Test

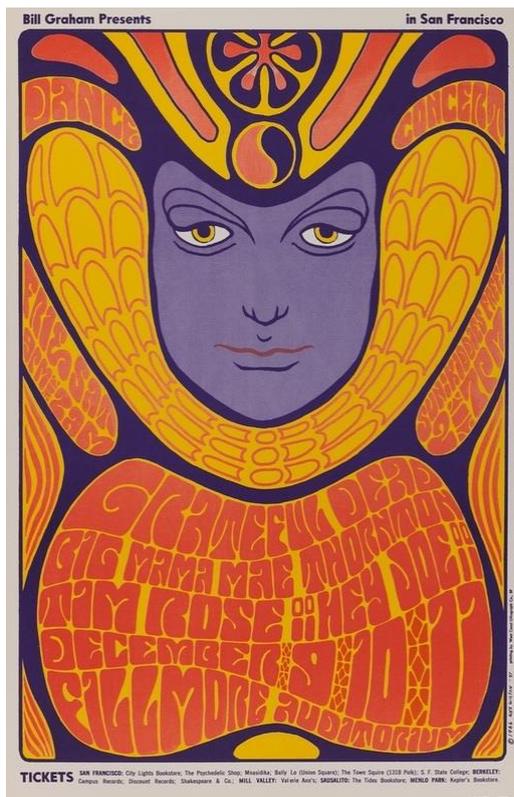


Figure 15: Affiche pour un concert au Fillmore Auditorium réalisée par Wes Wilson

1.1.3.3 LSD et expérimentation militaire

Le LSD suscite également un vif intérêt auprès des services de renseignement américain. La CIA s'intéressait au LSD car elle cherchait un sérum de vérité, une arme d'interrogation contre les espions ennemis et les membres de la CIA suspectés de trahison.

Dans les années 50, la CIA lance le projet MKULTRA, sous la direction du chimiste Sidney Gottlieb. Ce projet voit le jour à la suite de la Guerre de Corée. Certains prisonniers américains, devenus communistes, refusent d'être rapatriés et le service de renseignement américain suspecte qu'ils aient été victimes de lavage de cerveau. La CIA et les services secrets américains vont dès lors s'intéresser à tout ce qui concerne le contrôle mental : lavage de cerveau, hypnose, sérum de vérité ou toute autre méthode permettant d'agir sur l'esprit humain. L'objectif était « de rechercher s'il était possible de modifier le comportement d'individu par des moyens secrets, et le cas échéant comment » (16).

La compagnie américaine Lilly réussira à synthétiser le LSD, qui jusqu'à lors, n'était produit que par le laboratoire suisse Sandoz. La CIA fut très soulagée que le produit puisse être fabriqué aux États-Unis, car elle redoutait que le LSD soit vendu aux soviétiques.

Les membres de la CIA prirent eux-mêmes du LSD pour en observer les effets les uns sur les autres. Les soirées organisées entre camarades de travail étaient l'occasion de tester la drogue sur des agents à leur insu. C'est sans doute dans ce contexte, que du LSD fut introduit dans une bouteille de Cointreau lors d'une rencontre entre les membres de la CIA et leurs homologues de l'armée. Cette histoire fit grand bruit car quelques jours plus tard, le Dr Olson, présent à cette soirée-là, se jeta de la fenêtre de son hôtel à New York après avoir développé un délire paranoïaque (10,17).

La CIA a été également suspectée d'avoir fait une expérience grandeur nature dans la commune de Pont Saint Esprit en 1951 comme nous l'avons vu précédemment. Néanmoins, aucune enquête n'a pu réellement incriminer le service de renseignements américain.

La CIA a procédé à des recherches par l'intermédiaire d'instituts externes. Il y eut notamment des expérimentations réalisées au Canada, au Allan Memorial Institute de Montréal, où les patients étaient véritablement utilisés comme des cobayes. L'idée était de briser les schémas mentaux des individus en leur donnant de hautes doses de LSD puis ensuite de les plonger dans le sommeil à l'aide d'un sédatif et de leur « appliquer un reconditionnement psychique ». Un même message était diffusé des milliers de fois pour leur inculquer une idée et changer leur personnalité (18).

Les conclusions de toutes ces expériences étaient que la drogue semblait lever les inhibitions sans créer de dédoublement de la personnalité, ni causer de dommages au corps ou à l'esprit. Les effets semblent beaucoup dépendre de la personnalité du sujet, de ce à quoi il s'attendait, et de son environnement. Les investigations de la CIA sur le LSD cessèrent car les résultats n'étaient pas assez précis, les effets étant trop imprévisibles.



Figure 16: Soldats américains hilares après une prise de LSD (19)

Des expérimentations vont également être menées en milieu militaire aux États-Unis. L'armée américaine voulait utiliser le LSD comme outil de guerre, avec l'ambition d'en faire une arme incapacitante. L'idée était de soumettre l'ennemi sans le blesser ou le tuer. En vaporisant le LSD sur une ville, tous les individus deviendraient temporairement fous et les soldats inaptes et sans défense sous l'influence du LSD. Des tests ont été réalisés sur des escadrons de l'armée américaine. Le LSD avait pour effet de rendre hilares les soldats, incapables de se mettre en ordre (20). S'apercevant que la situation pouvait devenir incontrôlable et potentiellement dangereuse, l'armée américaine mis fin à ses expérimentations.

1.1.3.4 Interdiction du LSD

L'essor des communautés hippies commence à inquiéter les autorités américaines. Une partie de la population américaine se montre de plus en plus méfiante vis-à-vis du LSD. Les récits de « bad trip » se multiplient en même temps que la consommation croît. Une campagne de presse, relayant le plus souvent des informations inexacts, se met en place dès le début des années 60.

Sandoz décide d'arrêter la commercialisation du Delysid® en 1966 car le laboratoire ne voyait pas de débouchés thérapeutiques et commerciaux pour son produit. Parallèlement, une production clandestine de LSD commence à faire son apparition. Un dénommé Stanley Owsley

se lance dans la fabrication de LSD en Californie et produit des millions de doses vendues à l'occasion de concerts rock (8).

Pour mettre fin au mouvement contestataire, les autorités américaines vont mener une véritable « War on Drugs » (Guerre contre les drogues). En octobre 1966, Ronald Reagan, gouverneur de l'Etat de Californie interdira l'usage du LSD puis l'interdiction s'étendra rapidement aux autres états. L'ancien président américain Richard Nixon fera même de la drogue, son « ennemi public numéro 1 ».

Les motivations de cette *War on Drugs* demeurent controversées et ambiguës. Des voix s'élèvent pour dénoncer une manœuvre électorale visant à se faire élire en jouant sur la peur et l'insécurité. Cette *War on Drugs* servant de prétexte pour marginaliser et stigmatiser les hippies et la communauté noire (21).

Récemment, en 2010, Barack Obama promulgue le *Fair Sentencing Act*, ou loi sur l'équité des peines, qui a considérablement réduit la disparité des peines pour possession de crack et de cocaïne, mais qui a surtout aboli la peine plancher de cinq ans pour possession de crack (22).

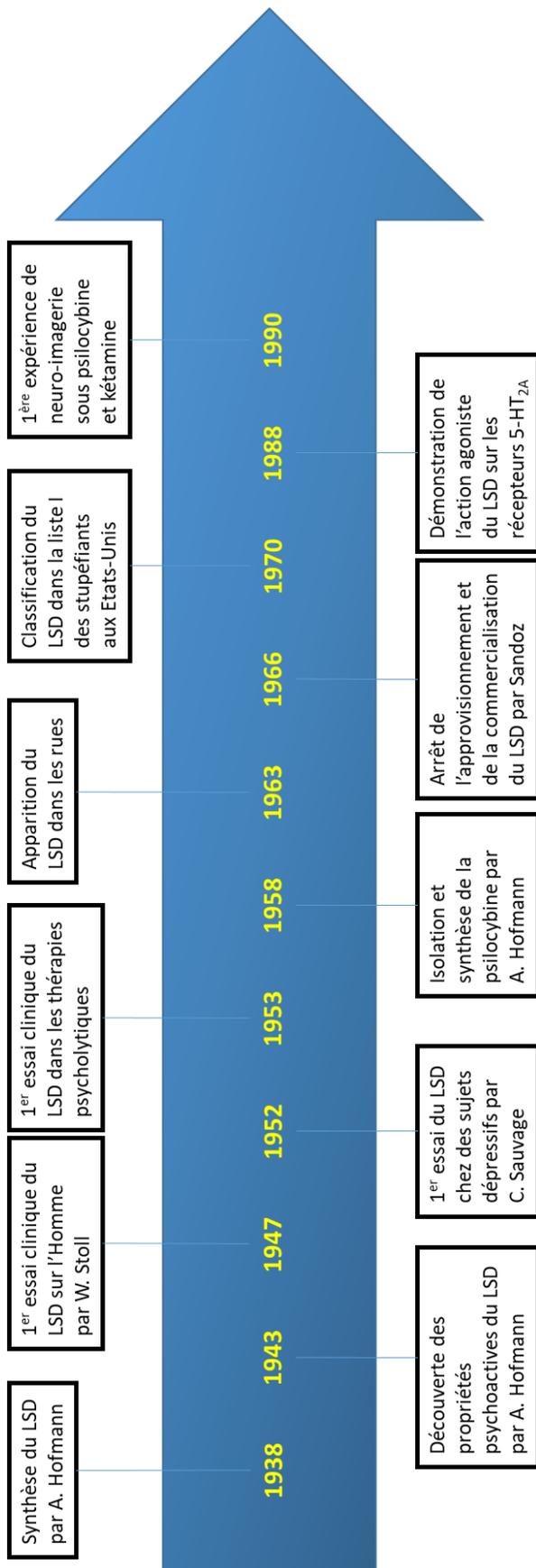


Figure 17: Chronologie du LSD et de la psilocybine (Vollenweider 2010)

1.1.4 Epidémiologie

Parmi les drogues hallucinogènes, le LSD se classe à la deuxième place des substances les plus consommées en France derrière les champignons hallucinogènes (23). Toutefois, le niveau d'expérimentation du LSD dans la population générale reste marginal. Le niveau d'usage de LSD apparait stable depuis le début des années 1990. La consommation de LSD reste très loin derrière celle de l'alcool, du tabac ou encore du cannabis. En 2014, cette expérimentation concerne 2,6% des 18-64 ans. Le taux d'expérimentation le plus élevé est observé dans la tranche d'âge 26-34 ans avec 3,9%. La consommation est beaucoup plus fréquente chez les hommes (4,2%) que chez les femmes (1,2%).

Tableau 1: Expérimentation des substances psychoactives suivant la tranche d'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %) d'après le baromètre santé 2014 de l'INPES

	Ensemble 2014	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
<i>Effectifs</i>	<i>n= 13 039</i>	<i>n= 1 809</i>	<i>n= 2 271</i>	<i>n= 3 021</i>	<i>n= 3 048</i>	<i>n= 2 890</i>	<i>n= 6 127</i>	<i>n= 6 912</i>
Alcool	95	92	93	95	97	98	97	94
Tabac	82	79	82	81	83	83	86	78
Cannabis	42	54	59	47	35	19	50	33
Poppers	7,3	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1	9,9	4,7
Cocaïne	5,6	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4	8,3	3,1
Champignons hallucinogènes	4,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3	6,8	2,8
MDMA/ecstasy	4,3	7,0	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5
Colles et solvants	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5	3,1	1,4
LSD	2,6	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2	4,2	1,2
Amphétamines	2,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3	3,4	1,3
Héroïne	1,5	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6	2,5	0,6

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

L'usage actuel (défini par le fait d'en avoir consommée au cours de l'année passée) apparait très rare, et ne concernent que 0,3% des 18-64 ans dont 1,0% des 18-25 ans, classe d'âge la plus consommatrice (23).

A la fin de l'adolescence, 1,6% des jeunes déclarent avoir consommé du LSD au cours de leur vie (1,3 % des filles et 1,9% des garçons) d'après l'enquête ESCAPAD de 2014.

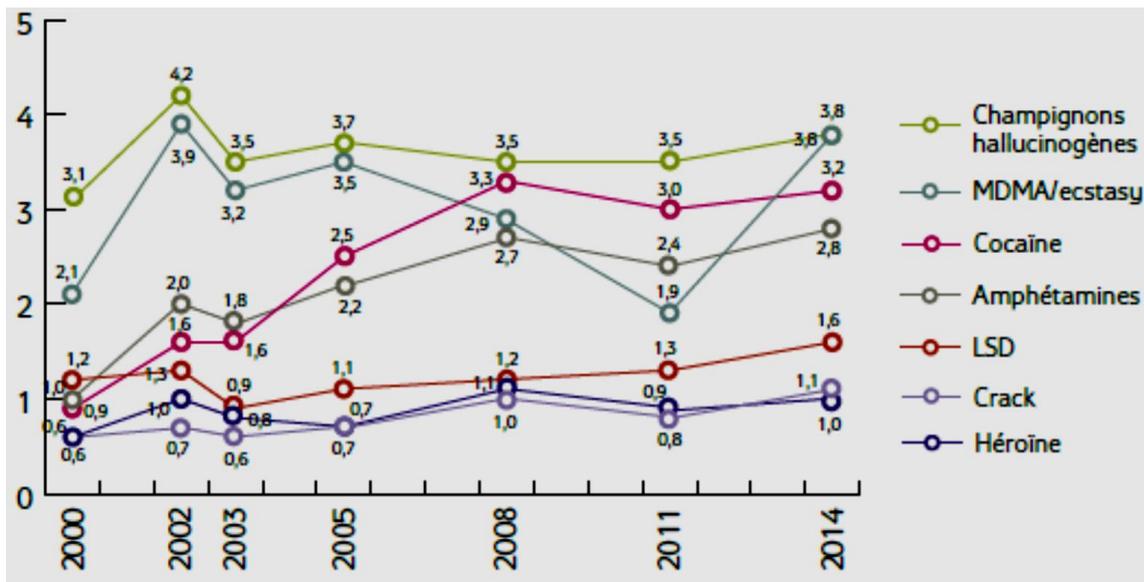


Figure 18: Evolution de l'expérimentation des principales drogues illicites à 17 ans en métropole depuis 2000 (en %) d'après l'enquête ESCAPAD – OFDT (24)

La consommation de LSD en métropole est plus faible que d'autres drogues telles que l'ecstasy (4,3%), la cocaïne (5,6%), les champignons hallucinogènes (4,8%) ou le poppers (7,3%) et bien loin derrière le cannabis (42%) ou l'alcool (95%). Cependant, sa consommation est légèrement supérieure à celle des amphétamines (2,3%) ou de l'héroïne (1,5%) (25).

La consommation de LSD se fait généralement dans les espaces festifs dits « alternatifs » de type free parties, rave parties et « zones off » des festivals, ou en milieu privé. Son usage reste plus occasionnel que ceux d'autres substances (23). La diffusion du LSD reste limitée par la crainte qu'elle suscite auprès de la population générale. Malgré l'appréhension que suscite le LSD auprès des non-usagers, l'image du LSD apparaît plutôt bonne parmi les consommateurs occasionnels (20). Le LSD possède, pour beaucoup de ses usagers une dimension mythique. La fonction spirituelle est fréquemment mise en avant (introspection, accès à des dimensions supérieures de la réalité...) (23).

1.1.5 Législation

Le LSD fait partie des substances classées comme stupéfiants (26). Cela implique que l'acquisition, la possession, l'usage, la production, le transport et la cession (même à titre gratuit) et la vente de LSD sont prohibés par le Code de la Santé Publique et le Code Pénal (23).

1.1.5.1 Définition donnée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)

Selon l'ANSM, les stupéfiants et les psychotropes sont des « substances psychoactives pouvant, en cas d'usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus. La pharmacodépendance se caractérise par le désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer une substance. L'abus de substances psychoactives se définit comme l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente ayant des conséquences préjudiciables sur la santé physique ou psychique. Plus précisément, un psychotrope est une substance chimique qui agit sur le système nerveux central en induisant des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur ou de la conscience » (27).

1.1.5.2 Cadre législatif international

Au niveau international, les stupéfiants et les psychotropes figurent sur des listes créées par des conventions établies dans le cadre des Nations Unies dont la France est l'un des signataires (Conventions de 1961, Convention de 1971, Convention de 1988). En France, la réglementation actuelle reprend cette classification et détaille les substances nécessitant une surveillance particulière au niveau national. Le classement repose sur une évaluation du potentiel d'abus, de dépendance et du risque pour la santé publique par rapport à son éventuel intérêt thérapeutique. Le but de ces dispositions est de restreindre l'usage des stupéfiants aux seules fins médicales et scientifiques, et d'encadrer leur utilisation pour éviter tout abus et dérives d'utilisations (27).

1.1.5.3 Risques encourus

En France, la loi ne fait aucune distinction entre les substances stupéfiantes. Néanmoins, dans les faits, les juges tiennent compte de la dangerosité de la substance saisie lorsqu'ils déterminent la peine à appliquer à l'utilisateur (28).

« L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende » (29). En cas de trafic, selon la gravité des infractions, les peines encourues peuvent aller jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7,5 millions d'euros en cas de participation à un réseau de trafic organisé (23).

En France, les nombres de saisies et d'interpellations pour usage simple et trafic ou usage-revente de substances hallucinogènes se révèlent très rares. En effet, celles-ci ne font pas l'objet d'un trafic organisé ou de grande ampleur comme d'autres substances illicites. Même si leur disponibilité dans le milieu festif alternatif devient plus régulière depuis la fin des années 2000, le LSD et les psychédéliques ne font pas l'objet d'un marché structuré (30).

Les interpellations pour usage simple de LSD sont, après une période de croissance, en recul depuis 2008 (de 94 cas à 59 cas en 2010), de même que celles pour usage-revente et trafic (de 41 à 14). Les quantités saisies de LSD s'élèvent à 28 411 « supports » en 2010 et ne permettent pas de déterminer de tendance claire, les quantités saisies, erratiques, n'étant pas toutes destinées au marché local français (30).

1.1.6 Présentation et mode de prise

Le LSD tire son nom de l'allemand « Lysergsäurediethylamid » qui signifie diéthylamide de l'acide lysergique (31). Il est connu sous plusieurs appellations : LSD 25, acide, ace, buvard, blotter, timbre, carton, peutri, peupeu, toncar, cube ou encore trip.

Cette drogue se présente le plus souvent sous forme de buvard imprégné, qui ressemble à un timbre que l'on fait fondre sur la langue ou contre la joue. Il existe également sous d'autres formes : liquide (gouttes), capsules, comprimés, blocs de gélatine gastrosolubles ou micropointes. La dose de LSD s'acquiert en général, quelle que soit sa forme, pour environ 11 euros (30).



Figure 19: Buvards de LSD aux différents motifs (32)



Figure 20: A gauche, gels de LSD. A droite, micropointes de LSD (33,34)

1.2 Psilocybine

La psilocybine est une molécule extraite de champignons hallucinogènes. Elle a été isolée pour la première fois par Hofmann et Heim en 1958 à partir de sclérotés de *Psilocybe mexicana*. Elle est retrouvée dans plus de deux cents espèces de champignons appartenant aux genres *Psilocybe*, *Conocybe*, *Stropharia* et *Panaeolus* (35).

Les champignons hallucinogènes étaient utilisés autrefois dans un cadre traditionnel, lors de rites chamaniques dans différents pays du monde et plus particulièrement au Mexique. Ces rites chamaniques étaient l'occasion pour l'Homme d'avoir accès au « monde des esprits » grâce à la consommation de champignons hallucinogènes et guidé par le pouvoir ésotérique du chamane (35).



Figure 21: Figurine d'un chamane tenant dans ses mains des champignons hallucinogènes (36)

Comme pour le LSD, les champignons hallucinogènes ont été consommés durant l'époque hippie des années 60 par des jeunes en quête de liberté et de rébellion. Aujourd'hui, la consommation de champignons hallucinogènes se fait essentiellement dans un but récréatif.

Les champignons sont consommés crus, frais ou secs. Ils peuvent également être infusés, ce qui a l'avantage de faciliter l'ingestion et de rendre le goût moins amer. Le séchage permet de conserver plus longtemps les champignons mais a le désavantage de faire perdre du principe actif. Il est également possible de les conserver dans de l'alcool. Tous type d'alcool est utilisable et permet d'obtenir un « punch aux champis » ayant l'avantage de réduire l'amertume et d'en accroître les effets (31).

Bien qu'elle soit plus importante que celle du LSD, la consommation de champignons hallucinogènes reste marginale en France. Elle ne concerne que 4,8 % de la population entre 18 et 64 ans avec une prédominance chez les hommes (6,8% chez les hommes contre 2,8% chez les femmes). Là encore, c'est la population des jeunes adultes (26-34 ans) qui en fait l'usage le plus important (25).

2 Pharmacologie

2.1 LSD

2.1.1 Classification

Le LSD est un psychotrope de la classe des psychodysléptiques selon la classification de Delay et Deniker datant de 1957. Cette classification des psychotropes distingue les substances psychoactives selon leur activité sur le système nerveux central. Elle fait office de référence de nos jours pour le classement des psychotropes (35).

Dans cette classification, on retrouve :

- Les *psycholeptiques* ou sédatifs, qui diminuent le tonus psychique
- Les *psychoanaleptiques* ou stimulants, qui augmentent le tonus psychique
- Les *psychodysléptiques*, perturbant le tonus psychique.

Les psychodysléptiques sont des substances capables d'induire des hallucinations visuelles, auditives ou parfois tactiles. Les effets sont dits psychédéliques (du grec *psyche* : l'âme et *delein* : visible) (3). Les psychodysléptiques font également l'objet d'une classification propre, établit par Sueur et al. en 1999, basée sur la famille chimique des composés (35). Elle comprend huit groupes :

- Phényléthylamines
- Tryptamines (contenant la psilocybine)
- Ergolines (contenant le LSD)
- Bêta-carbolines
- Cannabinoïdes
- Alcaloïdes tropaniques
- Morphinases
- Les substances diverses

De nombreux qualificatifs ont été proposés pour décrire les effets du LSD et de la psilocybine. Le terme d'hallucinogène a été proposé en 1954 par les psychiatres Osmond, Hoffer et Smythies. Il a été remis en question par ses propres auteurs car étant jugé trop réducteur, les hallucinogènes n'étant censés induire que des hallucinations à savoir des perceptions

imaginaires sans objet réel (1). On préférera utiliser aujourd’hui le terme de psychédélique ou psychodysleptique.

2.1.2 Structure et propriétés physicochimiques

Le LSD se présente sous forme de cristaux blancs sans odeur ni goût. Son point de fusion se situe aux alentours de 80°C. C’est un composé semi-synthétique formé à partir d’acide lysergique, composé retrouvé dans les principaux alcaloïdes de l’ergot, et d’un groupe diéthylamide, rajouté artificiellement par transformation chimique. Le LSD base étant instable, c’est généralement sous forme de tartrate qu’il est synthétisé (37). Le sel de tartrate de LSD est soluble dans l’eau et dans l’alcool. Une fois solubilisé, le LSD est généralement déposé sur des supports de papier buvard.

Sa formule brute est $C_{20}H_{25}N_3O$ et son poids moléculaire est de 323,44 g/mol.

Le LSD est une molécule à noyau indolique. Il possède des propriétés chirales grâce à deux carbones asymétriques en C_5 et C_8 . La molécule existe sous forme de quatre stéréo-isomères optiquement actifs : les composés dextrogyre et lévogyre du LSD et de son isomère de l’iso-LSD, respectivement d-LSD, l-LSD, d-iso-LSD et l-iso-LSD. Cependant, seul le LSD dextrogyre (+)-d-LSD, de configuration absolue (5R, 8R) est psychoactif (3).

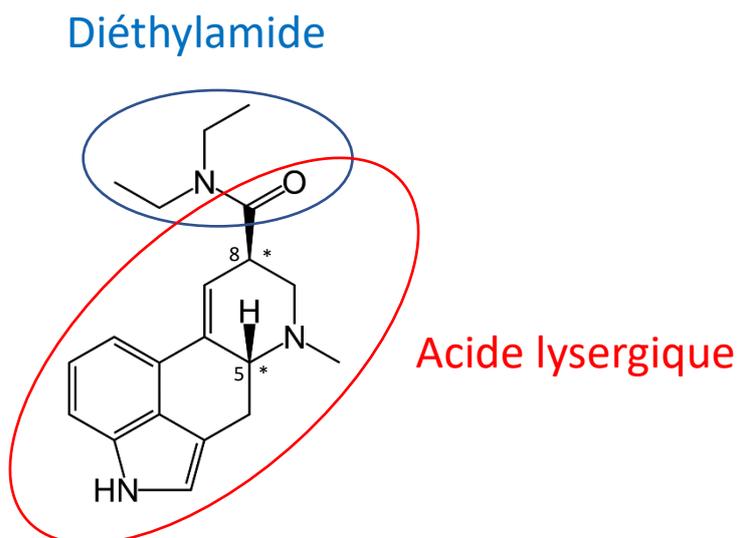


Figure 22: Molécule de LSD formé à partir d’acide lysergique et de diéthylamide

Le LSD est une molécule peu stable et se montre particulièrement sensible aux conditions environnementales (air, lumière, pH, température). Au contact de l'air, il se décompose par oxydation et en présence de lumière, il devient inactif (37). Il est donc nécessaire d'avoir recours à de bonnes conditions de stockage afin de garder la molécule intacte (3).

2.1.3 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action n'est pas totalement connu et élucidé. Toutefois, on s'est aperçu que la structure de la molécule se rapproche d'un neurotransmetteur physiologique : la sérotonine.

Rappel sur la transmission sérotoninergique (5-HT)

La sérotonine, aussi appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une monoamine de la famille des indolamines. Il s'agit d'une neuro-hormone agissant au niveau central et périphérique.

Elle intervient au niveau cardiovasculaire, digestif et respiratoire. Elle est impliquée dans la régulation de grandes fonctions physiologiques permettant le maintien de l'homéostasie corporelle telles que l'agrégation plaquettaire, la motilité intestinale, le cycle circadien, la thermorégulation, les comportements alimentaires et sexuels, la nociception et les états émotionnels (38).

La 5-HT est présente au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, dans les plaquettes et dans les neurones du système nerveux central. Sa biosynthèse se fait en deux étapes à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane (39).

Au niveau du système nerveux central, la synthèse de la sérotonine se fait dans les neurones dont les corps cellulaires sont particulièrement concentrés au niveau des **noyaux du raphé** au sein du tronc cérébral (40). Ces derniers ont leurs efférences dans la plupart des structures cérébrales (cortex frontal, thalamus, hippocampe, cervelet, noyaux gris centraux) et au niveau de la corne dorsale et ventrale de la moelle épinière.

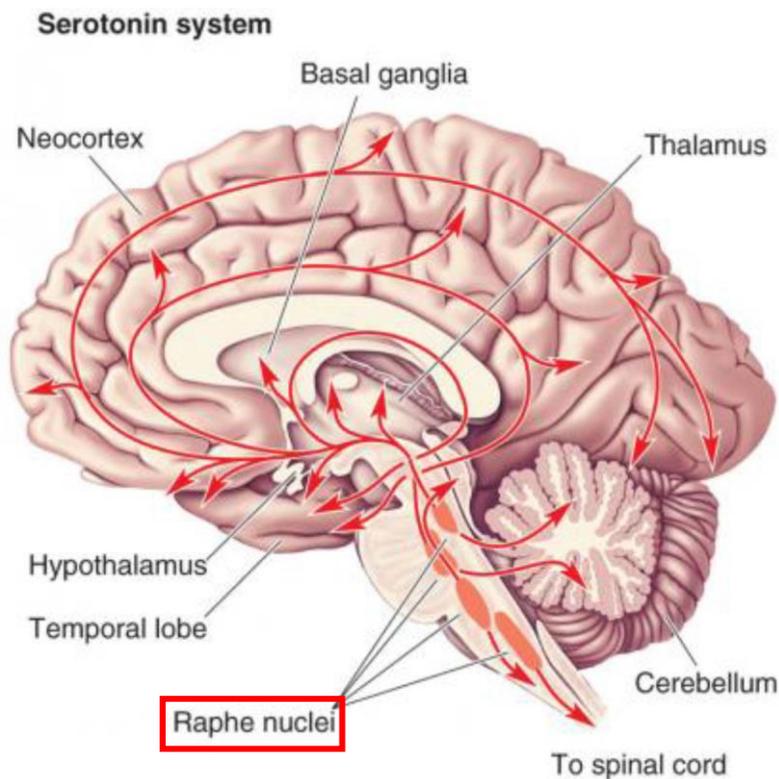


Figure 23: Position anatomique du noyau raphé (35)

Le système sérotoninergique présente une grande diversité de sous-récepteurs. On dénombre sept classes de sous-récepteurs, notés de 5-HT₁ à 5-HT₇.

On distingue deux types de récepteurs :

- Les récepteurs **ionotropiques**, couplés à un canal ionique. Il s'agit seulement des récepteurs 5-HT₃. Leur stimulation va entraîner une dépolarisation rapide et générer un potentiel d'action par entrée de cation dans la cellule.
- Les récepteurs **métabotropiques**, couplés à une protéine G. Ce sont tous les autres récepteurs (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et leurs sous-types). Ils se caractérisent par le type de seconds messagers qu'ils activent et entraînent une cascade de réactions enzymatiques pour transmettre les messages entre neurones. Ils peuvent soit augmenter le potentiel d'action du neurone stimulé, soit le diminuer selon la protéine G couplée au récepteur.

Les récepteurs peuvent être localisés au niveau somatodendritique (5-HT₄, 5-HT_{1A}), présynaptique (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}) ou post-synaptique (5-HT_{1,2,3,4,5,6,7}) (3). La stimulation des

autorécepteurs 5-HT_{1A}, très présents au niveau du raphé, va diminuer la transmission sérotoninergique par hyperpolarisation du neurone (41).

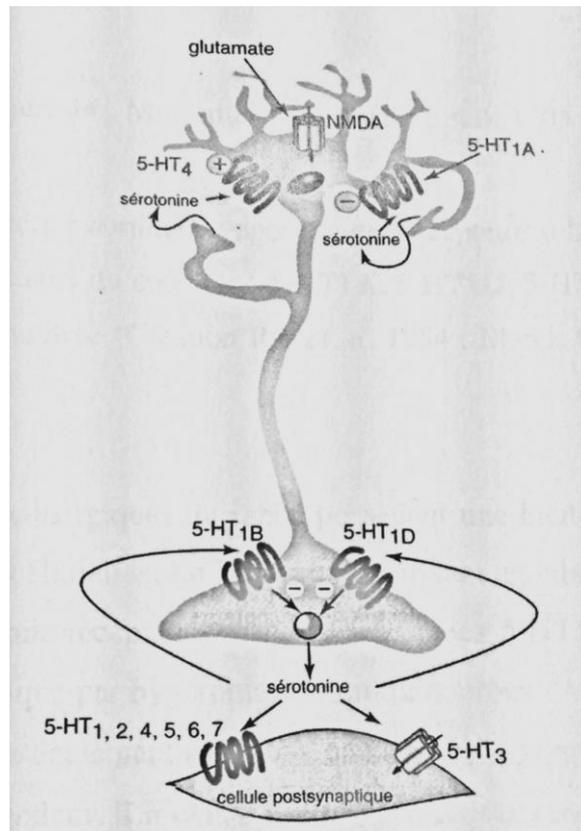


Figure 24: Localisation des récepteurs sérotoninergiques (42)

Le LSD se lie aux récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ et 5-HT₇ mais ces effets psychédéliques seraient essentiellement dû à son activité **agoniste partielle** sur les récepteurs **5-HT_{2A}** (43–45). D’ailleurs, le LSD, comme tous les psychédéliques, partage le fait d’être agoniste des récepteurs 5-HT_{2A}. Cela a été démontré par l’utilisation d’antagonistes du récepteur 5-HT_{2A} comme la ketansérine, la ritansérine ou la rispéridone (46,47).

Le LSD exerce son action hallucinatoire par son activité sur deux régions du cerveau, le **locus coeruleus** et le cortex cérébral, au niveau des **cellules pyramidales néocorticales** (48,49). Les hallucinogènes augmenteraient la réponse sensorielle dans le locus coeruleus via le récepteur 5-HT_{2A}.

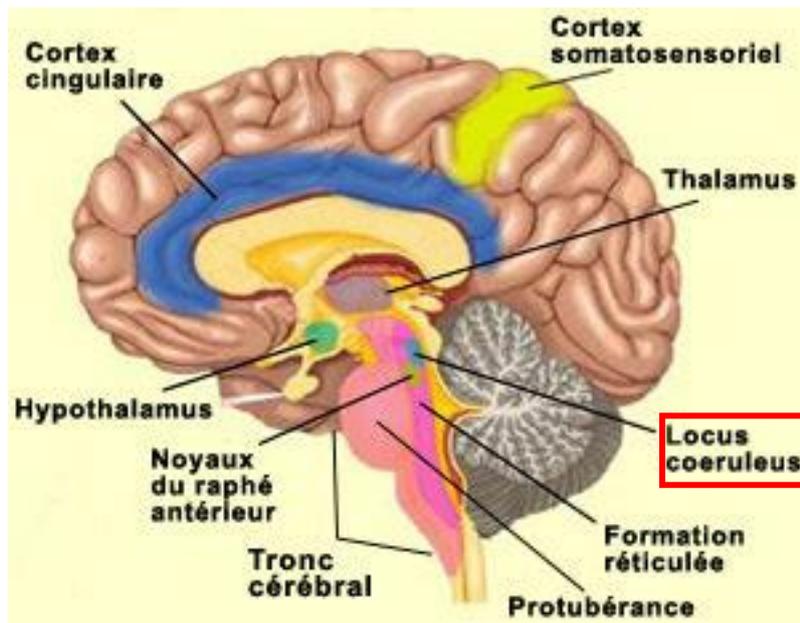


Figure 25: Position anatomique du locus coeruleus (50)

LSD et les autres neurotransmetteurs

Il semble que d'autres neurotransmetteurs soient également impliqués dans l'apparition des hallucinations.

La stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} conduirait à la **libération accrue de glutamate**, principal neurotransmetteur excitateur, au niveau du locus coeruleus et du cortex préfrontal (51). L'augmentation de glutamate au niveau du locus coeruleus entraînerait une **intensification des sens** (52) tandis que la concentration élevée en glutamate dans le cortex préfrontal serait à l'origine d'une **distorsion de la réalité** (53).

L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} **augmenterait également la concentration en dopamine** et serait à l'origine de phénomène **dépersonnalisation avec euphorie** (53). Les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₅ seraient impliqués (54,55).

Le GABA et la noradrénaline pourraient aussi y jouer un rôle (48,56) .

Malgré de nombreuses tentatives de compréhension des mécanismes, la pharmacologie du LSD peine à expliquer à elle seule la puissance de ses propriétés hallucinogènes (57).

2.1.4 Pharmacocinétique

Il y a peu d'études récentes concernant la pharmacocinétique du LSD chez l'homme. Seules subsistent des études relativement anciennes avec les méthodes de l'époque et un niveau de sensibilité moindre les accompagnant (3).

2.1.4.1 Absorption

Le LSD est complètement absorbé au niveau gastro-intestinal après la prise par voie orale (58). Lors d'une prise de 100-200 µg de LSD par voie orale, les effets surviennent au bout de 30 à 45 minutes et atteignent un pic 1,5 à 2,5 heures après. L'absorption peut être influencée par la prise d'un repas. Il n'a pas été observé de différences dans les effets selon la voie d'administration du LSD (59).

Tableau 2: Pharmacocinétique du LSD selon les différents modes d'administration (59)

Mode d'administration	Dose (µg)	Délai d'apparition des effets (en min)	Pic (en h après administration)	Durée (en h après administration)
Per os	100-250	30-45	1-2,5	9-12
Intramusculaire	100-250	15-20	1	9-10
Intraveineuse	40-180	3-5	1	9-10
Intraspinal	20-60	<1	1	9-10

2.1.4.2 Distribution

La distribution du LSD dans l'organisme humain reste encore à déterminer (57). Néanmoins, on sait qu'il est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 90%) et qu'il est rapidement absorbé au niveau gastro-intestinal. Il subit également une transformation hépatique importante (3,37).

Chez l'animal, une large quantité de LSD a été retrouvée dans le foie longtemps après l'administration de LSD, signe que le LSD subit un important cycle entéro-hépatique (60,61). Les études sur différents modèles animaux (rat, chat, souris, singe) montrent que le LSD passe très facilement la barrière hémato-encéphalique (62-64).

2.1.4.3 Métabolisme

Le temps de demi-vie plasmatique du LSD chez l'homme serait compris entre 3 et 5 heures (37,65,66). Le LSD est fortement métabolisé en de nombreux composés tous inactifs et seulement 1% du LSD est retrouvé inchangé dans les urines (3,37). Parmi les métabolites, on peut notamment citer le 2-oxo-3-hydroxy-LSD (**O-H-LSD**) ou le N-desmethyl-LSD (**nor-LSD**) qui sont les deux principaux.

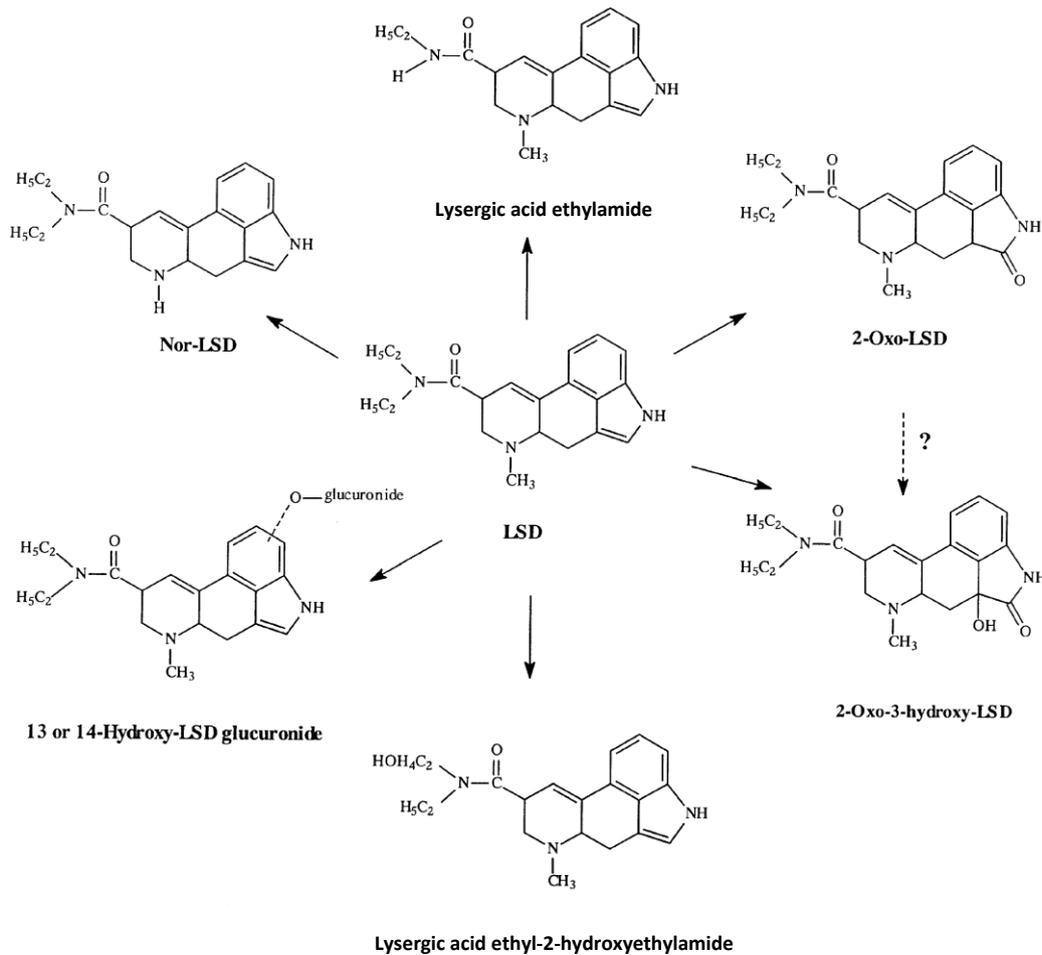


Figure 26: Les métabolites du LSD (67)

2.1.4.4 Elimination

Après une administration de 200 µg par voie orale chez l'homme, une excrétion maximale de LSD dans les urines a été observée 4 à 6 heures après (68). De nombreux métabolites sont retrouvés dans l'urine ; le 2-oxo-3-hydroxy-LSD (O-H-LSD) étant le métabolite majoritaire (57). Seulement 1% du LSD est retrouvé inchangé dans les urines. Des métabolites telles que le O-

H-LSD ou le nor-LSD peuvent être retrouvés dans les urines jusqu'à quatre jours après la prise et à des concentrations supérieures à celle du LSD administré (69).

2.1.5 Effets

Les effets apparaissent très rapidement et à de très faibles doses ; les effets se faisant ressentir **dès l'absorption de 25 µg de LSD** (57,70). Ils ne sont pas prédictibles et diffèrent selon les individus.

La nature et la puissance des effets dépendent de nombreux facteurs : la dose ingérée, la fréquence d'usage, la personnalité du consommateur et l'environnement dans lequel a lieu la prise. D'ailleurs, ces deux derniers éléments sont cruciaux dans les effets de la drogue. L'expérience sera influencée par l'état d'esprit de l'individu au moment de la prise, son humeur, ses pensées et ses espoirs. C'est donc pour cette raison que les effets sont imprévisibles. L'environnement prend également une part importante dans le déroulement de l'expérience.

Différentes phases se succèdent après la prise d'acide (37):

- Le « **départ** » qui intervient 20 à 40 minutes après. Il se présente sous forme de diverses manifestations somatiques. Parmi les symptômes physiques ressentis, on note généralement : mydriase, sueurs, tachycardie, tremblements, hyperthermie, hypertension.
- Le « **voyage** » ou plus communément appelé « **trip** ». Il s'agit cette fois-ci de la phase où les états de conscience sont dits modifiés (Altered States of Consciousness). Cette phase dure entre 8 à 12 heures. Durant cette phase, le consommateur connaît des modifications au niveau psychique : modifications sensorielles, somesthésiques et de l'humeur. Pendant cette période, le sujet est très influençable. Le « trip » peut s'avérer agréable comme désagréable, on parle alors de « bad trip », d'où la nécessité de rassurer le sujet.
- Le « **retour** » où le sujet reprend contact avec le monde réel. Le sujet peut ressentir une fatigue durant un ou deux jours.

2.1.5.1 Effets somatiques

Ce sont les premières manifestations qui interviennent au cours de la phase de « départ ». Ils résultent de modifications au niveau du système nerveux autonome.

A dose modérée (100 à 200 µg), on note une stimulation du système nerveux sympathique caractérisée par une mydriase, une tachycardie, une arythmie, une piloérection et une hypertension (57,71,72). Il n'a pas été observé de modification au niveau respiratoire (57,73).

Des symptômes parasympathiques ont aussi été relevés, tels qu'une hypersialorrhée, une hypersudation, une hyperthermie, une rougeur de la face et des nausées (57).

On note une prédominance des symptômes sympathiques sur les symptômes parasympathiques, qui est plus ou moins marquée selon les individus (57).

Le signe neurologique le plus constant est l'exagération du réflexe rotulien. Des signes d'ataxie (manque de coordination fine des mouvements volontaires), une faiblesse musculaire et des tremblements ont été aussi rapportés (3,74).

2.1.5.2 Effets psychiques

Les effets psychiques se font ressentir dans un second temps, au cours du « trip ». Celui-ci peut durer entre 8 et 12 heures (75). Les effets se font ressentir dès l'absorption de 25 µg de LSD (70). Ils diffèrent selon les personnes et la dose ingérée. Les sensations ressenties peuvent être agréables ou bien désagréables et dans ce cas-là, on parlera de « bad trip ».

De nombreuses modifications se font sentir au niveau sensoriel. La vision est le sens le plus touché. On décrit souvent des épisodes de visions kaléidoscopiques colorées, une perception accrue des couleurs, une distorsion des objets réels. L'ouïe est également touchée avec une distorsion des sons qui peuvent être soit amplifiés, soit assourdis, une incapacité à localiser la source sonore, à reconnaître les sons et même des hallucinations sonores (35). Des phénomènes de synesthésie, c'est-à-dire l'association entre deux sens, entre la vue et l'ouïe par exemple, peuvent également survenir.

Les perturbations peuvent se porter sur la perception du corps du sujet lui-même. Le sujet peut avoir l'impression qu'une partie de son corps se détache ou bien se regarder lui-même, comme s'il était un observateur extérieur.

Il s'agit le plus souvent de pseudo-hallucinations puisque l'individu sait qu'elles ne sont pas réelles (3).

Le LSD altère l'état de conscience et provoque le plus souvent une augmentation de la capacité d'introspection, c'est-à-dire « regarder à l'intérieur » de soi en portant attention à ses propres sensations ou états (57). Le sujet sous LSD peut voir ses émotions décuplées. L'humeur peut être altérée de façon très aléatoire, allant de l'euphorie, à l'angoisse voire à l'anxiété. Le sujet sous LSD est très influençable, l'environnement où il se trouve et les conditions de prise de la drogue sont très importants, ainsi que sa personnalité (75).

2.1.6 Toxicologie

La dose létale chez l'homme est estimée à 200 µg/kg, ce qui représente la consommation de plus d'une centaine de buvard pour un homme de 70 kg (57). Mais il n'y a pas eu à ce jour de décès lié directement à une overdose de LSD.

Le LSD ne semble pas être tératogène ou mutagène chez l'homme bien que des effets tératogènes aient été retrouvés chez le rongeur après injection de fortes doses de LSD par voie sous cutanée (76).

Les complications majeures au cours de la prise de LSD sont d'ordre psychiatrique. Les deux principaux sont le « **bad trip** » et le « **flashback** ». On note également des troubles psychiques durables, **Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD)**. Ils se rapprochent des crises de schizophrénie. Dans le langage courant, on parle d'un état où « l'on reste perché » (3). Des épisodes de paranoïa, des états dépressifs ou encore une instabilité psychique accrue ont également été observés (57).

2.1.6.1 *Bad trip*

Le « bad trip » est également appelé « mauvais voyage » ou tout simplement « bad ». On parle de « bad trip » lorsque l'expérience hallucinatoire est mal vécue par le sujet. Cela se manifeste par des épisodes d'anxiété aigus, des sentiments de persécution, des attaques de panique allant parfois jusqu'à la sensation de devenir fou et pouvant mener à des tentatives de suicide. Durant l'expérience sous LSD, le sujet reste très influençable et c'est pour cette raison qu'en cas de « bad trip », il est important de rassurer le sujet et de l'amener dans un environnement calme (57,75). On peut même avoir recours à des neuroleptiques inhibiteurs comme l'halopéridol à forte dose dans les formes les plus graves. Ces troubles s'estompent rapidement mais cette expérience peut laisser des séquelles psychiques chez les sujets vulnérables (3).

2.1.6.2 *Flashback ou retour d'acide*

Les flashbacks ou retours d'acide sont des réapparitions spontanées et transitoires d'une expérience hallucinatoire en l'absence d'une nouvelle prise de LSD. Ils peuvent apparaître des mois après la prise de la drogue (75). Près de 25% des anciens consommateurs déclarent en avoir déjà vécu (3).

2.1.6.3 *Dépendance*

Le LSD n'entraîne aucune dépendance physique. Une dépendance psychique modérée existe. Un phénomène de tolérance croisée avec d'autres hallucinogènes comme la mescaline et la psilocybine est connu (77).

2.2 Psilocybine

2.2.1 Structure et propriétés chimiques

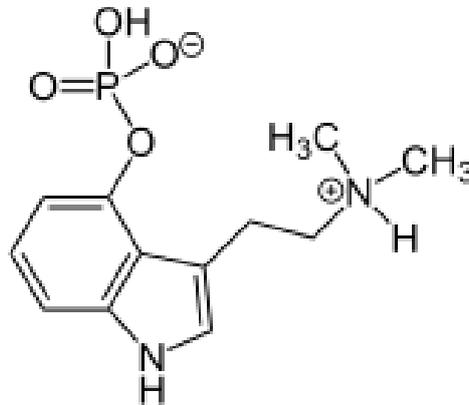


Figure 27: Molécule de psilocybine

La molécule de psilocybine se compose d'un noyau indole avec un ester d'acide phosphorique ramifié. Sa masse molaire est de 284,3 g/mol et son point de fusion se situe en 185°C et 195°C. La psilocybine est soluble dans l'eau, le méthanol, les acides et les bases dilués. Elle est insoluble dans les solvants organiques hydrophobes (35).

2.2.2 Mécanisme d'action

La psilocybine, via son métabolite actif la psilocine, présente un mécanisme d'action relativement similaire au LSD. La psilocybine est un agoniste des récepteurs 5-HT et présente une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}. Au niveau du noyau raphé, la psilocine diminue la transmission sérotoninergique en agissant sur les auto-récepteurs 5-HT_{1A}. Au contraire, la transmission sérotoninergique sera stimulée au niveau du locus coeruleus et du néocortex.

Dans le locus coeruleus, il y a une stimulation des interneurons GABA-ergiques et libération de GABA (neurotransmetteur inhibiteur) via la sérotonine, ce qui va induire l'inhibition des influx somatiques et viscéraux. Il y a également activation des interneurons glutaminergiques ce qui va stimuler les influx sensoriels (35).

Au niveau du néocortex, il y a une stimulation glutaminergique des neurones pyramidaux qui sera à l'origine des hallucinations (35).

2.2.3 Pharmacocinétique

La psilocybine est la pro-drogue de psilocine. Une fois ingérée, la psilocybine (non active) subit une déphosphorylation par les phosphatases alcalines de la muqueuse intestinale et est métabolisée en psilocine (substance active). La psilocine, grâce à ses propriétés hydrophobes, va pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique et exercer ses effets au niveau central (35). Néanmoins, elle est moins stable que la psilocybine et s'oxyde plus facilement (78). Elle est ensuite métabolisée en 4-hydroxyindole-acétaldéhyde (4-HIA) puis en acide 4-hydroxyindole-3-acétique (4-HIAA) et en 4-hydroxytryptophol (79).

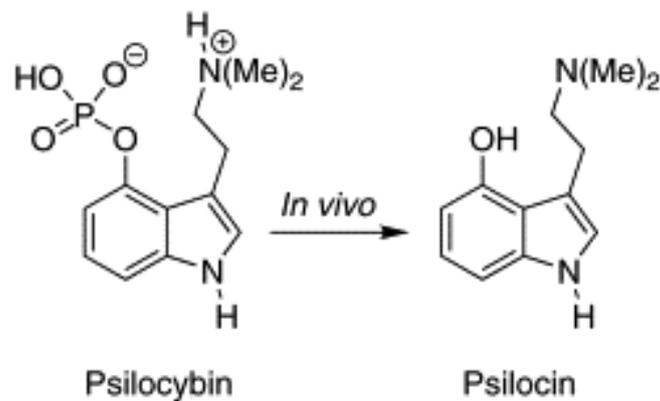


Figure 28: Déphosphorylation de la psilocybine en psilocine

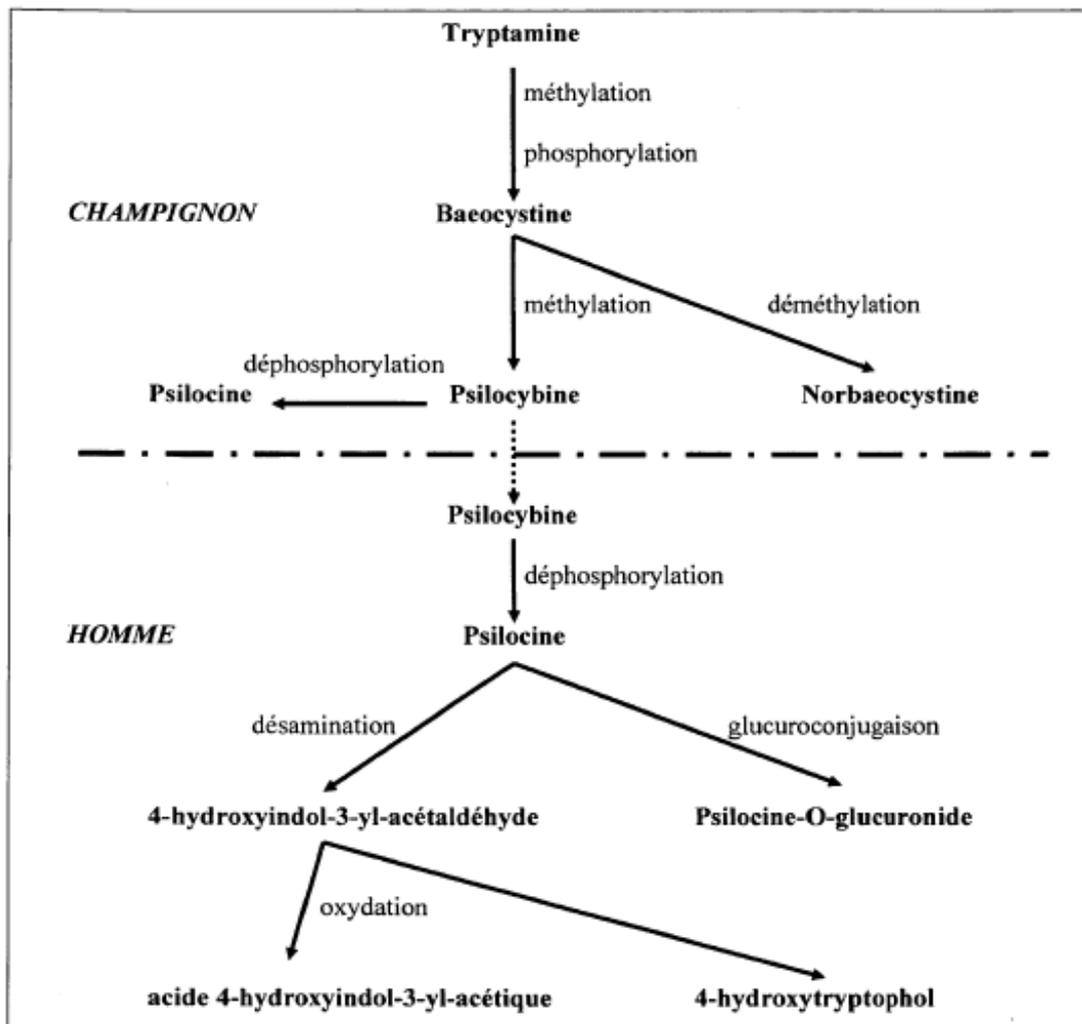


Figure 29: Métabolisme de la psilocybine (79)

Lors d'une prise de 15 mg de psilocybine, les effets surviennent au bout de 20 à 30 minutes et atteignent un pic 1,5h après. Un peu plus de la moitié de la dose de psilocybine ingérée ($52 \pm 20\%$) est transformée en psilocine (substance active) (80). Le temps de demi-vie de la psilocine oscille entre 2 et 3h. Dans le plasma, on peut doser la psilocine, libre et conjuguée, et parfois le 4-HIAA. Dans les urines, il est également possible de mettre en évidence les métabolites 4-HIA, 4-HIAA et 4-hydroxytryptophol. La psilocine peut être retrouvée dans les urines 36 à 48 heures après la prise de champignons (79).

Tableau 3: Paramètres pharmacocinétique de la psilocine après administration de 15 mg de psilocybine par voie orale. Moyennes et écart-type (entre parenthèses) (80,81)

	n (nombre de sujets)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
<i>Hasler et coll.</i> Psilocine	6	8.2 (2.8)	105 (37)	163.3 (63.5)
<i>Lindenblatt et coll.</i> Psilocine	7	11.3 (5.5)	81 (9)	135

2.2.4 Effets

Les effets de la psilocine, métabolite actif de la psilocybine, sont proches du LSD. Néanmoins, on note qu'il est nécessaire d'administrer une dose plus élevée en psilocybine afin d'obtenir un effet hallucinogène similaire (35,79). La dose minimale efficace est de l'ordre de 5 milligrammes de psilocybine, ce qui correspond à 1 à 5 g de champignon, alors qu'elle n'est que de 25 microgrammes pour le LSD (79).

Les effets cliniques sont de trois types : somatiques, sensoriels et émotionnels. Les effets apparaissent 20 à 30 minutes après la prise orale et durent moins de 4 heures. Ils disparaissent totalement au bout de 12 heures. Comme pour le LSD, les premières manifestations sont somatiques (augmentation de la fréquence cardiaque, modification de la pression artérielle, mydriase, érection pileuse, élévation thermique, congestion faciale, nausée, sécheresse de la bouche, asthénie, somnolence, etc...). Les troubles sensoriels et émotionnels surviennent ensuite. Ils se présentent sous forme d'hallucinations visuelles (kaléidoscopiques, mosaïques), parfois auditives, tactiles ou somesthésiques. Le sujet a une perception modifiée des couleurs, du temps et de l'espace. Des sensations de transformation corporelle sont également assez souvent rapportées. Quant aux modifications de l'humeur, elles peuvent être autant euphoriques que dépressives (79).

2.2.5 Toxicologie

Les intoxications mortelles directement imputées à l'ingestion de champignons hallucinogènes sont extrêmement rares (79). Comme pour le LSD, les principales complications liées à la consommation de psilocybine sont le « bad trip » et le « flashback ». Il semble que l'expérience sous psilocybine soit moins forte qu'avec le LSD, mais qu'elle apparait aussi plus « chaude » et moins isolante ; la psilocybine facilitant la communication et les échanges, ce qui est moins le cas avec le LSD (78). La psilocybine n'entraîne pas d'accoutumance.

3 De nouvelles perspectives thérapeutiques pour le LSD ?

3.1 Généralités

A partir d'ici, nous mettrons en relation les études portant sur le LSD et la psilocybine, les recherches pour ces deux molécules étant étroitement liées.

Après avoir pris connaissance du pouvoir hallucinogène du LSD au cours de sa réévaluation, la firme pharmaceutique Sandoz cherche à explorer le potentiel thérapeutique de sa molécule. Elle décide d'en faire la commercialisation en 1949 sous le nom de Delysid® et de la distribuer abondamment auprès de la communauté médicale afin d'en promouvoir la recherche. Les psychiatres et psychologues du monde entier sont invités à tester la molécule sur leurs patients ainsi que sur eux-mêmes.



Figure 30: Harry Williams injecte du LSD dans la bouche de Carl Pfeiffer, un confrère médecin, à l'Université d'Edmorey à Atlanta en 1955 (11)



Figure 31: Ampoules de LSD commercialisées sous le nom de DELYSID® (82)

La recherche sur le LSD rencontre un franc succès durant les années 1950. Entre 1950 et le milieu des années 60, on dénombrait plus de mille articles scientifiques rassemblant près de 40 000 patients (9).

Peu de complications ont été rapportées. En 1960, dans une étude regroupant 5000 patients avec 25 000 administrations de LSD ou de mescaline, Cohen et al. rapporte un taux de suicide de 0,04% et un risque d'évolution psychotique chronique à 0,18% (83). Une autre étude concernant 4300 patients et 49 500 administrations de LSD fait état d'un risque de suicide de 0,07% et d'une probabilité de développer des troubles psychotiques chroniques de 0,9% (84).

Après une longue période de stagnation, de nouvelles recherches sur les psychédéliques ont été entreprises dans les années 2000. Les études actuelles sont le plus souvent financées par des associations privées : le MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies), le Heffter Research Institute et la Fondation Beckley.

3.1.1 Les différentes psychothérapies

Dans un contexte médical, la prise de psychédéliques est souvent associée à une psychothérapie. On parle alors de « **psychothérapies assistées par les psychédéliques** ».

Deux approches psychothérapeutiques se sont développées au cours du temps : la thérapie psychédélique et la thérapie psycholytique. Ces deux méthodes de prise en charge psychiatrique diffèrent par leurs modes d'action et leurs modalités.

La **thérapie psychédélique** se base sur l'hypothèse que le LSD permettrait d'atteindre un état d'extase mystique, une expérience pic (peak experience), qui induirait des effets bénéfiques au long cours. Les expériences se font à partir d'une dose importante (200 µg ou plus) administrée en une seule fois. Cette technique a été popularisée par Osmond et Hoffer et a essentiellement été utilisée en Amérique du Nord pour traiter les problèmes liés à l'alcool et aux drogues ainsi que pour traiter l'anxiété chez les personnes en cancers avancés.

La **thérapie psycholytique** repose sur l'exploration de l'inconscient du sujet. Cette méthode permet d'accélérer et d'approfondir le processus psychanalytique. Elle présente l'avantage de pouvoir traiter des patients peu éligibles ou peu réactifs aux psychothérapies classiques. De faibles doses de LSD (entre 30 et 200 µg) sont administrées à de nombreuses reprises à intervalles réguliers. Utilisée préférentiellement en Europe, elle vise à traiter les névroses et autres désordres psychosomatiques.

Tableau 4: Comparatif entre la thérapie psycholytique et la thérapie psychédélique (85)

	Thérapie psycholytique	Thérapie psychédélique
Dosage	Faible (30-200 µg de LSD)	Fort (200-1500 µg de LSD)
Effets psychologiques	Images symboliques, régression, phénomène de transfert	Expérience magico-mystique, expérience d'harmonie et de joie extatique
Mécanisme d'action	Activation et approfondissement du processus psychanalytique	Parallèle aux expériences mystico-religieuses
Nombre de sessions	Nombreuses sessions	Une seule et unique expérience (expérience pic)
Cadre	Discussion analytique de l'expérience en sessions individuelles et collectives	Environnement et musique soigneusement choisis. Pas de discussion détaillée de l'expérience
Intégration dans la vie réelle	Comparaison avec la réalité, tentative d'adapter l'expérience dans la vie courante	Adaptation à la réalité non souhaitée mais plutôt résidus de l'expérience psychédélique dans la vie courante
Indications	Indications classiques en psychothérapie: troubles névrotiques ou psychosomatiques. Egalement psychopathies, perversion sexuelle	Alcoolisme, toxicomanie, anxiété, dépression chez les personnes en fin de vie

On peut noter que malgré les différences de modalités, les « psychothérapies assistées par les psychédéliques » partagent quelques fondamentaux. Selon Metzner (1,86):

- Elles provoquent une profonde expansion de la conscience (« **état modifié de la conscience** ») [...] qui permet à l'individu de se questionner sur l'origine de ses troubles émotionnels ou comportementaux mais également d'avoir une réflexion plus globale sur soi-même et sur le monde qu'il l'entoure (questionnement existentiel)
- La notion de « set et setting » est l'élément central dans l'expérience psychédélique, à savoir que les effets sont très dépendants de l'état émotionnel du sujet (« set ») et de l'environnement (« setting ») au moment de la prise. La présence du thérapeute est par exemple essentielle. La drogue joue « seulement » le rôle de catalyseur ou de gâchette. Elle ne crée pas d'expériences mais les rend accessible.

Il est essentiel que le thérapeute ait lui-même expérimenté la drogue pour ne pas créer de fossé entre lui et son patient. Le thérapeute sera davantage apte à comprendre le monde des sensations et des idées des patients présentant un trouble mental. Il sera en quelque sorte un « guide ».

3.1.2 Déroulement d'une séance psychothérapeutique



Figure 32: Salle où se déroule l'expérience magico-mystique à l'Université John Hopkins, Baltimore USA (87)

L'expérience se déroule dans un environnement agréable et sécurisant. Le salon, à la décoration soignée, n'a pas du tout l'allure classique d'un endroit médicalisé. Tout est fait pour limiter les réactions de stress ou d'anxiété. La décoration de la pièce ornée de tableaux psychédéliques et d'un divan invite le sujet à la méditation, l'intériorisation et à l'introspection. Le sujet porte un masque de nuit sur les yeux et un casque diffusant de la musique pour l'aider à se relaxer. Deux guides sont dans la pièce pour l'accompagner et le rassurer si nécessaire. Ils incitent le patient à puiser au plus profond de lui-même et à se concentrer sur sa propre expérience. L'expérience dure quelques heures.



Figure 33: Déroulement d'une séance magico-mystique à l'Université John Hopkins, Baltimore USA (87)

3.2 Indication du LSD

La première étude clinique sur le LSD fut menée en 1947 par le médecin Werner A. Stoll, fils du Pr Arthur Stoll, fondateur du département pharmaceutique de Sandoz. Elle consistait à administrer des doses de LSD pour provoquer des psychoses expérimentales. L'idée était de se servir du LSD comme modèle pour les psychoses. Toutefois, cette théorie s'est peu à peu évanouie.

Par la suite, le LSD fut utilisé dans de nombreuses indications parmi lesquelles on trouvait :

- Traitement des troubles addictifs et principalement de l'alcoolisme, et des pharmacodépendances aux opiacés et à la cocaïne
- Traitement de l'algie vasculaire de la face (AVF)
- Traitement des douleurs et de la dépression en fin de vie (cancéreux, sidéens...)
- Traitement des troubles psychosomatiques et des névroses obsessionnelles (TOC)
- Traitement des dépressions

3.2.1 Traitement des addictions

3.2.1.1 Sevrage alcoolique

Osmond et Hoffer ont été les premiers à avoir testé le LSD dans le sevrage alcoolique. Ils sont partis de l'observation que la prise de LSD provoquait chez les consommateurs un état proche d'un délirium tremens. Ils ont fait le rapprochement avec le fait qu'un grand nombre de patients alcooliques devenaient abstinents après en avoir vécu un. Dès lors, ils ont émis l'hypothèse que le LSD pourrait aider les patients alcooliques en induisant un délirium tremens artificiel.

Un délirium tremens est une manifestation qui intervient après un sevrage brusque chez les personnes alcooliques. Il se caractérise entre autres par des tremblements, une agitation, une angoisse, une confusion, une désorientation, des hallucinations, de la fièvre, de l'hypertension.

Hoffer et Osmond ont procédé au premier essai clinique avec deux patients hospitalisés pour alcoolisme chronique. Il s'agissait d'un homme et d'une femme à qui une dose unique de 200 µg de LSD avait été administrée. Les résultats chez les deux patients furent concluants : tous deux sont devenus abstinents; l'homme immédiatement après l'essai et la femme six mois après l'expérience (88,89).

Smith et al. ont mené une étude similaire sur une cohorte plus large incluant 24 patients alcooliques. Les patients recevaient soit une dose de 200 ou 400 µg de LSD, soit une dose de 0,5 g de mescaline. Les résultats ont montré une abstinence totale chez 6 personnes (25%), une réduction importante de consommation d'alcool chez 6 autres personnes (25%) et pas de changement chez 12 personnes (50%) (90,91).

Après ces recherches initiales, Hoffer et Osmond ont révisé leur hypothèse et suggéré que la prise de fortes doses de LSD permettrait d'atteindre un état de plénitude, une expérience paroxystique (**Peak experience**) de l'ordre du spirituel qui aiderait les alcooliques à vaincre leur addiction.

Dans le but d'observer les effets pharmacologiques seuls du LSD en faisant abstraction des influences environnementales, Smart et al. ont demandé aux investigateurs de ne pas interagir avec le sujet pendant l'expérience. Bien que les résultats aient montré une légère amélioration dans l'abstinence, cette amélioration était moins nette que celles retrouvées

dans les précédentes études (92). Cela suggère que les conditions environnementales jouent un rôle déterminant dans l'obtention des résultats.

Jensen et al. ont été les premiers à mener une étude contrôlée avec le LSD sur une cohorte de 145 patients. Les sujets ont été répartis en 3 groupes : un groupe bénéficiant de thérapie de groupe, un autre bénéficiant de thérapie de groupe et d'une dose de LSD et un troisième bénéficiant de thérapie individuelle. 48 patients sont sortis de l'étude par manque de suivi. Les résultats ont montré une plus grande amélioration dans l'abstinence dans le groupe LSD que dans les autres groupes. 66% (38/58) d'abstinence dans le groupe LSD contre 41% (7/17) d'abstinence dans le groupe thérapie de groupe et 32% (7/22) pour le groupe thérapie individuelle. (88,93).

En 1970, Pahnke et al. ont mené une étude contrôlée sur une cohorte de 117 patients. Là encore, l'amélioration était significativement supérieure ($p < 0,05$) dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Ils ont également noté une **nette amélioration chez les patients ayant vécu une expérience paroxystique** que ceux n'en n'ayant pas vécu (88,94).

Dernièrement, Krebs et al. ont procédé à une méta-analyse réunissant six essais randomisés contrôlés examinant l'efficacité du LSD dans le traitement à l'alcoolisme. Toutes ces études réunissaient 536 patients hospitalisés pour alcoolisme et n'utilisaient qu'une seule session de LSD à haute dose pour le groupe test.

En analysant les résultats des six études, l'équipe de Krebs a constaté une **amélioration significativement plus importante chez les participants traités au LSD** (59%) par rapport aux patients du groupe contrôle (38%) (OR 1.96, IC 1.36-2.84, $Z=3.59$, $p=0.0003$). L'amélioration observée était très significative dans les six études. Les effets diminuaient dans le temps, mais **restaient significatifs à six mois** (OR 1,66 ; IC 1,11-2,47 ; $p=0,01$).

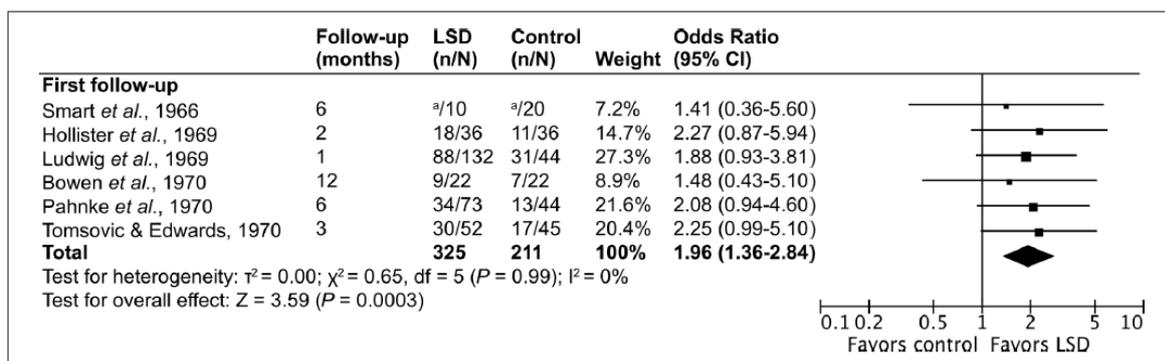


Figure 34: Amélioration dans le sevrage alcoolique après la prise de LSD à la 1ère date de suivi versus traitement contrôlé (2)

Krebs et al. ont également noté qu'une **seule dose de LSD était aussi efficace que la prise quotidienne de naltrexone, d'acamprosate ou de disulfirame**, qui sont les traitements de référence dans le maintien de l'abstinence (2).

Tableau 5: Comparatif de l'efficacité du LSD, de la naltrexone, de l'acomprosate et du disulfiram dans le maintien de l'abstinence à l'alcool (2)

Outcome	LSD, single dose		Naltrexone, daily		Acamprosate, daily		Disulfiram, daily	
	Benefit difference (95% CI)	NNT						
Improvement on alcohol misuse, or return to heavy drinking	16% (8%, 25%)	6	11% (7%, 15%)	9	1% (-2%, 5%)	100	Not reported	
Maintained abstinence, or return to any drinking	15% (4%, 25%)	7	3% (1%, 6%)	33	11% (7%, 15%)	9	11% (-1%, 22%) 9	

Cette méta-analyse, menée selon les standards d'évaluation actuelle, vient confirmer le potentiel effet bénéfique du LSD dans le sevrage alcoolique. Toutefois, ces résultats doivent être pris avec mesure car le nombre d'études était assez réduit.

Tableau 6: Récapitulatif des principales études des psychédéliques dans le sevrage alcoolique

Études	Molécule	Taille de l'échantillon	Conception de l'étude	Dose	Résultats
Osmond et Hoffer 1967	LSD	2	Etude ouverte	200 µg (1 dose)	- 100% de rémission (2/2)
Smith et al. 1958	LSD	24	Etude ouverte	200 ou 400 µg (1 dose)	- 25% abstinance totale (6/24) - 25% réduction importante d'alcool (6/24) - 50% pas de changement (12/24)
Smart et al. 1967	LSD	-	Etude ouverte Pas d'interaction entre le sujet et les investigateurs	-	- Légère amélioration mais moins bonne que dans les autres études - Rôle important de l'environnement
Jensen et al. 1962	LSD	145	Etude contrôlée 3 groupes: thérapie de groupe, thérapie de groupe + LSD, thérapie individuelle Suivi de 6 à 18 mois	200 µg (1 dose)	- Amélioration plus importante dans le groupe thérapie de groupe + LSD (66% d'abstinence (38/58) contre 41% (7/17) pour le groupe thérapie de groupe et 32% (7/22) pour le groupe thérapie individuelle
Pahnke et al. 1970	LSD	117	Etude randomisée contrôlée en double aveugle Suivi de 6 mois	350 – 450 µg (1 dose) 50 µg LSD dans le groupe contrôle (placebo actif)	- Plus grande amélioration chez les patients ayant vécus une expérience paroxystique - Amélioration significativement supérieure ($p < 0,05$) dans le groupe test par rapport au groupe témoin à 6 mois
Méta-analyse Krebs et al. 2012	LSD	536	6 études randomisées contrôlées (dont 5 en double aveugle)	210 – 800 µg (1 dose) Dans le groupe contrôle: 25 - 50 µg de LSD ou 60 mg d'amphétamine ou 60 mg d'éphédrine (placebo actif)	- Amélioration significativement plus importante chez les personnes traitées au LSD (59%) par rapport aux patients du groupe contrôle (38%) (OR 1,96, IC 1,36-2,84, $Z=3.59$, $p=0,0003$) et maintenue à 6 mois (OR 1,66; IC 1,11-2,47; $p=0,01$) - LSD en prise unique aussi efficace que la prise quotidienne de naltrexone, d'acamprosate ou de disulfiram

3.2.1.2 Sevrage des drogues dures

D'autres études ont été réalisées pour évaluer le potentiel du LSD dans le traitement aux addictions aux opioïdes. Les traitements de référence sont actuellement la buprénorphine, la méthadone et la suboxone (association de buprénorphine et de naloxone).

Ludwig et Levine ont mené une étude sur une cohorte de 70 sujets en cure de désintoxication. Les résultats ont montré qu'après deux semaines de suivi, les sujets ayant pris des doses de LSD avaient une meilleure estime de soi. Toutefois, il n'a pas été relevé de différence significative entre les groupes. Malheureusement, l'abstinence et les changements comportementaux n'ont pas été évalués (95).

Savage et McCabe ont également évalué l'utilité du LSD dans le traitement des addictions narcotique dans une cohorte de 74 sujets. Les sujets ont été répartis aléatoirement en deux groupes, un groupe test recevant une dose allant de 200 à 500 µg de LSD et un groupe témoin. Les résultats ont montré des différences significatives entre le groupe test et le groupe témoin à un an de suivi. Dans le groupe LSD avec psychothérapie, **25% des sujets sont devenus abstinentes alors que seuls 5% le sont devenus dans le groupe contrôle**. Parmi les 13 sujets abstinentes dans le groupe test, **12 déclarent avoir vécu une expérience paroxystique** (psychedelic peak experience) (96).

3.2.2 Traitement de l'algie vasculaire de la face

L'algie vasculaire de la face (AVF) est une forme aigüe de céphalée essentielle. Cette pathologie est aussi connue sous le nom de « céphalée de Horton » ou « céphalée en grappe » (Cluster Headache). Il s'agit d'une affection rare (prévalence de 0,1%) à prédominance masculine.

L'AVF se caractérise par des douleurs extrêmement sévères, unilatérales, et localisées le plus souvent près d'un œil. Elles se présentent sous forme d'attaque, de crise aigüe. L'intensité de la douleur et la fréquence des attaques sont très invalidantes pour les personnes atteintes. Les crises surviennent par salves, appelées **accès** ou **épisodes**, qui durent 2 à 8 semaines et se reproduisent une à deux fois par an. Les crises quotidiennes durent de 15 minutes à 3 heures et surviennent une à trois fois par jour (97).

Les traitements actuellement utilisés ne sont pas spécifiques de l'AVF. Il s'agit de traitements employés dans les migraines classiques tels que le sumatriptan ou l'oxygénothérapie qui permettent d'interrompre les crises. Le vérapamil, le lithium et les corticostéroïdes sont eux prescrits en prophylaxie pour prévenir des crises (97).

Sewell et al. ont mené une étude sur une cohorte de 53 patients atteints d'algie vasculaire de la face consommant soit de la psilocybine, soit du LSD. Les résultats ont montré que la psilocybine permettait de mettre fin aux crises aigus dans 85% des cas (22/26). Elle permettait également d'écourter les accès dans 52% des cas (25/48). Quant au LSD, les accès étaient raccourcis dans 88% des cas (7/8).

La consommation d'hallucinogènes permettrait également d'allonger les périodes de rémission. Sur les 19 patients ayant consommés de la psilocybine, 18 témoignent d'un soulagement avec la substance et déclarent avoir eu une longue période sans poussées. Résultats identiques pour le LSD, où 4 sujets sur 5 déclaraient avoir vu leurs périodes de rémission s'allonger (98).

Tableau 7: Efficacité des traitements durant les différentes phases de l'algie vasculaire de la face (98)

Medication	Total, n	Effective, n (%)	Partially effective, n (%)	Ineffective, n (%)
Acute treatment				
Oxygen	47	24 (52)	19 (40)	4 (9)
Triptans	45	33 (73)	8 (18)	4 (9)
Psilocybin	26	22 (85)	0 (0)	4 (15)
LSD	2	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Prophylactic				
Propranolol	22	0 (0)	2 (9)	20 (91)
Lithium	20	1 (5)	8 (40)	11 (55)
Amitriptyline	25	0 (0)	4 (16)	21 (84)
Verapamil	38	2 (5)	22 (58)	14 (37)
Prednisone	36	15 (45)	5 (14)	15 (42)
Psilocybin	48	25 (52)	18 (37)	3 (6)
LSD	8	7 (88)	0 (0)	1 (12)
Remission extension				
Psilocybin	22 (31)	20 (91)	NA	2 (9)
LSD	5 (7)	4 (80)	NA	1 (20)

Ces résultats sont très intéressants dans la mesure où il n'existe pas de traitement actuel capable de mettre fin aux accès (98). D'autre part, **une seule dose de LSD et pas plus de trois pour la psilocybine** sont nécessaires pour étendre la période de rémission alors que les médicaments actuellement employés doivent être pris quotidiennement. De plus, les doses utilisées sont **sub-hallucinogéniques** c'est-à-dire qu'il n'est donc pas nécessaire de recourir à de fortes doses pour en tirer un avantage, ce qui limite les risques.

Néanmoins, l'étude présentait de nombreux biais, biais de sélection notamment, étant donné que le recrutement s'était fait via internet et était donc plus susceptible de toucher une population jeune et plus motivée. De plus, l'étude ne s'est pas faite en aveugle bien qu'il est reconnu que les patients atteints d'AVF ne répondent pas ou peu au placebo.

Une récente étude réalisée sur une cohorte de 496 patients semblait confirmer cette tendance (99). Il semblerait donc que LSD et la psilocybine arrêtent les périodes de crises et permettent d'allonger les périodes de rémission.

L'équipe de Karst a choisi de mener une étude ouverte avec un dérivé du LSD dépourvu d'activité hallucinogène, le 2-bromo-lysergic acid diethylamide (BOL). Leur objectif était de voir s'ils obtenaient une amélioration similaire avec une molécule proche des psychédéliques mais non-hallucinogène (100). Sur une cohorte de 5 patients, trois d'entre eux étaient en rémission, un a eu une réduction significative de la fréquence de ses crises, et pour le dernier, la fréquence de ses crises était réduite de 30% (100,101).

3.2.3 Traitement de l'anxiété liée à la fin de vie

L'anxiété et la dépression sont des symptômes très fréquemment rencontrés chez les patients atteints de cancers en phase terminale. Ces deux symptômes sont souvent associés à une moins bonne observance vis-à-vis du traitement, une hospitalisation prolongée, une détérioration de leur qualité de vie et une augmentation du taux de suicide. Des antidépresseurs et parfois des benzodiazépines anxiolytiques sont utilisés pour traiter les états dépressifs et anxieux chez les patients en fin de vie bien que leur efficacité se montre limitée dans ces situations. Des psychanalyses peuvent également avoir des effets bénéfiques.

Le potentiel anxiolytique des psychédéliques chez les personnes en fin de vie fut l'une des premières pistes thérapeutiques exploitées par les chercheurs. En effet, les premières études remontent dans les années 60 (102–106). A l'époque, les recherches se sont portées essentiellement sur le LSD. Les résultats ont montré une amélioration générale de l'état psychique des sujets avec une meilleure humeur, une réduction de la peur liée à la mort, de la douleur, de la dépression et de l'anxiété. Malheureusement, les études manquaient de rigueurs scientifiques et ne répondaient pas aux critères d'évaluation actuels.

Des études ont commencé à reprendre au cours de la dernière décennie. La première équipe à avoir de nouveau tester les psychédéliques dans le cadre de la prise en charge de l'anxiété liée à la fin de vie fut l'équipe de Grob et al. L'étude portait sur une cohorte de 12 patients atteints de cancer en phase terminale. Ils ont testé l'influence que pouvait avoir la psilocybine chez eux. Les résultats ont montré une réduction de l'anxiété à un mois ($t= 4,36$; $p= 0,001$) et à 3 mois ($t= 2,55$; $p= 0,03$). Le BDI (Beck Depression Inventory) mesurant le degré de dépression était réduit après 6 mois de suivi ($t= 2,71$; $p= 0,03$) (107,108).

Dernièrement, Gasser et al. a mené une étude similaire sur une cohorte de 10 patients mais avec une forte dose de LSD (109). Le niveau d'anxiété a été évalué avec l'inventaire d'anxiété état – trait (Spielberger State and Trait Anxiety Inventory STAI). Deux formes d'anxiété ont pu ainsi être mesurées : **l'anxiété-état (anxiété-E ou AE)** qui correspond aux sentiments d'appréhension, de tension, de nervosité et d'inquiétude que le sujet ressent à un moment donné et **l'anxiété-trait (anxiété-T ou AT)** qui correspond à son état émotionnel habituel. Les résultats ont montré que **l'anxiété-E et que l'anxiété-T diminuaient significativement** toutes deux chez les patients à la fin de l'étude par rapport au score initial. Cette diminution de l'anxiété **se maintenait après 12 mois de suivi.**

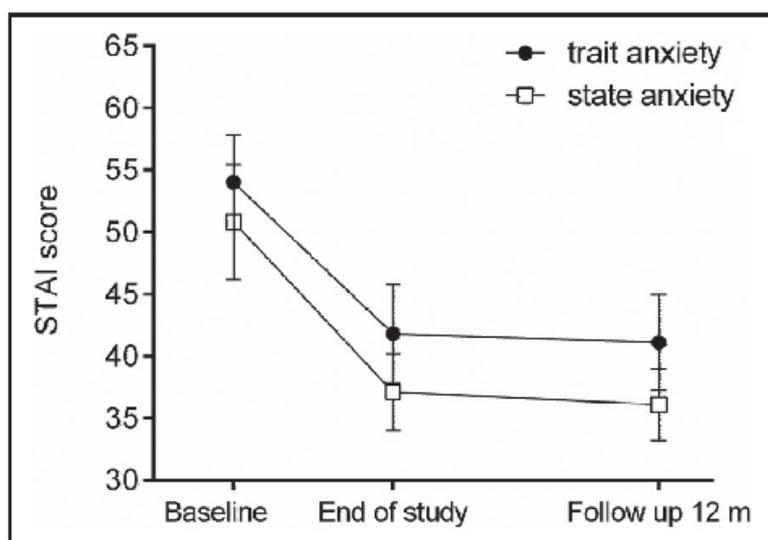


Figure 35: Score STAI-E et STAI-T durant les différentes phases de l'étude (N=9)

D'après les interviews, 7 patients sur 9, soit 77.8%, déclaraient se sentir moins anxieux et avoir moins d'appréhension vis-à-vis de la mort. 6 sujets sur 9 (66.7%) percevaient une amélioration de leur qualité de vie. La plupart rapportait des **changements positifs dans leur personnalité**, comme par exemple une **ouverture d'esprit accrue** et un **état de conscience élargie**. Les sujets se sentaient **plus relâchés, plus en accord avec eux-mêmes et avec les autres**. Aucun effet indésirable notoire n'a été signalé chez les sujets (109).

Griffiths et al. ont mené une étude avec la psilocybine sur une cohorte de 51 patients. Les résultats ont montré chez les patients traités à la psilocybine, une diminution de l'anxiété et des états dépressifs avec une amélioration de la qualité de vie des malades présentant plus d'optimisme et moins d'appréhension vis-à-vis de la mort. **A 6 mois de suivi**, les progrès se maintenaient avec près de **80% des participants qui montraient toujours une amélioration** des signes cliniques avec moins d'anxiété et de dépression (réduction de 78% de la dépression et 83% pour l'anxiété). Des progrès dans l'approche de la vie, des humeurs, des relations, un sentiment de bien-être et de satisfaction, d'épanouissement dans la vie ont été notés (108,110). De plus, une **forte corrélation entre la survenue d'expérience mystique et les changements positifs dans l'humeur** a été relevée.

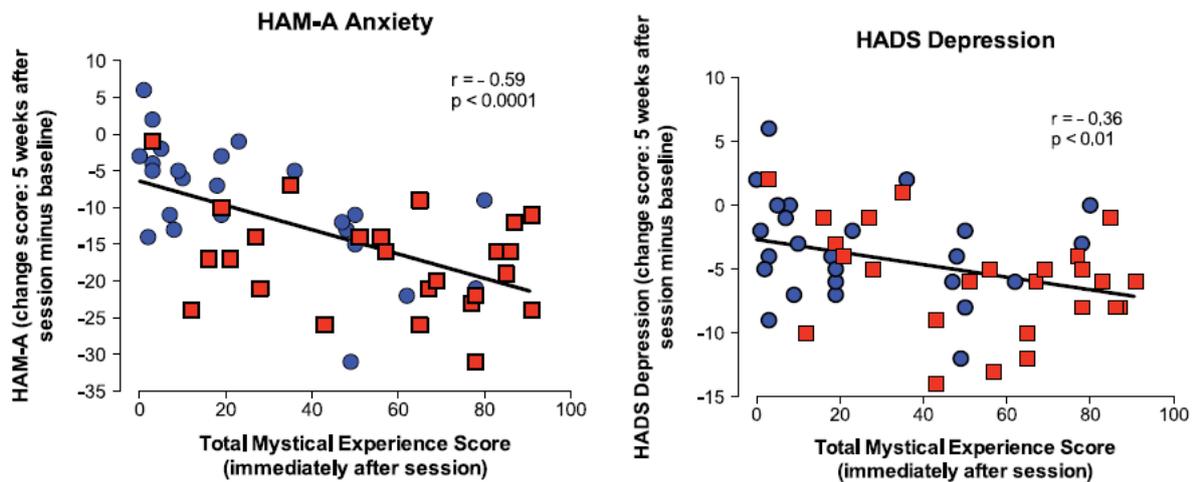


Figure 36: Relation entre le score Mystical Experience et le niveau d'anxiété et de dépression

L'équipe de Ross a réalisé une étude sur une cohorte de 29 patients traités avec de la psilocybine. Les résultats ont montré une amélioration dans l'état anxieux et dépressif chez les sujets traités avec la psilocybine qui se maintenait à six mois et demi chez 60 à 80% des patients. Les patients déclaraient se sentir moins démoralisés et ressentir un état de bien-être ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Ils se déclaraient également être mieux armé face à la mort. L'apparition d'une expérience mystique semblerait être grandement profitable pour l'obtention des effets bénéfiques (111).

Tableau 8: Récapitulatif des principales études des psychédéliques dans l'anxiété liée à la fin de vie (108)

Études	Molécule	Taille de l'échantillon	Conception de l'étude	Dose	Résultats
Grob et al. 2011	Psilocybine	N= 12	Essai randomisé contrôlé en double aveugle Cross-over 6 mois de suivi	Test: 0,2 mg/kg (dose modérée) Placebo actif: 250 µg de niacine	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction significative de l'anxiété à 1 mois et 3 mois - Réduction significative de la dépression à 6 Mois
Gasser et al. 2014	LSD	N= 10	Essai randomisé contrôlé en double aveugle Cross-over 2 sessions de LSD à 2-3 semaines d'intervalle, 6-8 sessions psychothérapies préparatoires, 3 sessions psychothérapies post-intégrative, 12 mois de suivi	Test: 200 µg (forte dose) Placebo actif: 20 µg (très faible dose)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction significative de l'anxiété à 12 mois - Facilité d'accès aux émotions, introspection et prise de conscience - Réduction de l'anxiété et de la peur de la mort, amélioration de la qualité de vie
Griffiths et al. 2016	Psilocybine	N= 51	Essai randomisé contrôlé en double aveugle Cross-over Psychothérapie préparatoire (8h) Psychothérapie post-intégrative (7h) 6 mois de suivi	Test: 22 ou 30 mg/70 kg (haute dose) Placebo actif: 1 à 3 mg/70 kg (très faible dose)	<ul style="list-style-type: none"> - Large réduction immédiate de la dépression et de l'anxiété et maintien à 6 mois - Réduction de l'anxiété liée à la mort, amélioration de la qualité de vie, donner du sens à la vie et optimisme - Corrélation avec l'expérience mystique
Ross et al. 2016	Psilocybine	N= 29	Essai randomisé contrôlé en double aveugle Cross-over Psychothérapie préparatoire (6h) Psychothérapie post-intégrative (6h) 6 mois et demi de suivi	Test: 0,3 mg/kg (haute dose) Placebo actif: 250 mg de niacine	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration immédiate et significative de l'état anxieux et dépressif et maintien à 6 mois et demi - Amélioration dans la détresse existentielle, qualité de vie et l'état spirituel - Réduction du découragement, la perte de moral, désespoir et l'anxiété liée à la mort - Corrélation avec l'expérience mystique

3.2.4 Traitement de la dépression

Traiter la dépression est un problème de santé publique majeur. Des centaines de millions de personnes à travers le monde en sont touchées. On estime à 20% la proportion de personnes ne répondant pas aux traitements habituels pour lutter contre la dépression.

La première étude a été menée par Savage en 1952 sur une cohorte de 15 sujets. Une dose de 20 à 100 µg de LSD avait été administrée quotidiennement aux patients. 3 patients se déclaraient guéris et 4 sentaient une amélioration après un mois. 4 patients déclaraient ne pas voir d'amélioration.

Depuis, aucune étude n'a été réalisée hormis celle de Carhart-Harris.

Dans une étude ouverte de 12 patients résistants aux traitements habituels, Carhart-Harris et al. ont rapporté une réduction des états dépressifs au bout d'une semaine (Score Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS) -11,8 ; p=0,002) à 3 mois (Score QIDS -9,2 ; p=0,002) après l'administration successive de 10 et 25 mg de psilocybine en deux sessions à une semaine d'intervalle (112). Selon les critères évaluant une rémission (score ≤9 sur l'échelle BDI), 8 des 12 patients soit **67% étaient en complète rémission après une semaine** et 7 patients (**58%**) **percevaient encore des effets positifs** (réduction d'au moins 50% du score BDI par rapport au score de base) **à 3 mois de suivi** ; 5 patients (**42%**) **étaient même toujours en totale rémission**. Il a été aussi noté une amélioration dans les états anxieux (diminution significative du score STAI-T) et vis-à-vis de l'anhédonie. La psilocybine a bien été tolérée chez tous les patients et aucun effet indésirable notoire n'a été relevé. Seule une légère anxiété passagère a été décelée durant la session.

Compte-tenu du très faible effectif lors de l'étude, il est difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité réelle de la psilocybine dans le traitement de la dépression, mais il est à souligner la forte tendance qu'a cette molécule à induire des changements positifs chez des patients dépressifs non-répondants aux traitements classiques. D'autre part, il s'agissait plutôt d'une étude préliminaire, l'étude n'étant pas menée en aveugle, et n'ayant pas de contrôle test par exemple.

3.2.5 Traitement des troubles obsessionnels du comportement

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) se caractérisent par la présence d'obsessions et/ou de compulsions récurrentes sévères. Ces troubles impactent fortement la vie des malades et engendrent une perte de temps importante ainsi qu'une grande souffrance.

La prévalence du TOC se situe entre 1,9% et 3,2%. Il se classe en quatrième position des troubles psychiatriques, après les phobies, la dépendance à l'alcool et aux drogues et les troubles dépressifs. On note que deux tiers des patients atteints de TOC présentent également une dépression majeure (113).

Les traitements de référence sont les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), la clomipramine et les psychothérapies comportementales. Ces traitements sont utilisés seuls ou en association. Ils n'ont pas une efficacité optimale puisque seuls 30 à 50% des symptômes sont réduits (114,115). On estime à 40 à 60% la proportion des patients souffrant de TOC ne répondant pas aux traitements classiques (116).

La première étude concernant le LSD dans le traitement des TOC fut menée par Brandrup et al. en 1977. L'article relatait l'histoire d'un patient âgé de 30 ans qui avait connu une rémission complète à la suite d'une administration de LSD (117).

Moreno et al. ont administré de la psilocybine à 9 patients atteints de TOC non-répondeurs aux anti-dépresseurs. Pour mesurer la sévérité et l'intensité des TOC, l'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS) a été utilisée. Les résultats ont montré une diminution significative des symptômes chez tous les patients à des degrés variables (23 à 100% des symptômes selon l'échelle Y-BOCS). Il n'a pas été trouvé de corrélation entre la réduction du score Y-BOCS et la dose administrée en psilocybine ainsi qu'entre le score Y-BOCS et l'intensité de l'expérience hallucinogène. Il semblerait donc que les améliorations observées ne soient pas dépendantes de la dose administrée, ni de l'intensité de l'expérience hallucinogène. L'amélioration dure au minimum 24h. Il est important de souligner qu'aucun effet secondaire majeur n'a été relevé (115).

3.3 Possibles mécanismes d'action

A l'heure actuelle, on ne connaît pas le mécanisme par lequel le LSD agit. Des hypothèses pharmacologiques et psychologiques ont été émises pour tenter d'expliquer les améliorations constatées dans les diverses pathologies.

3.3.1 Au niveau pharmacologique

Dans le cas des addictions, le LSD **agirait sur le système de récompense**. En effet, les addictions seraient liées à une altération de la voie mésolimbique dopaminergique (MDP) qui est au centre du processus de récompense. Lors de la prise d'alcool ou de drogue, une sensation de plaisir se fait ressentir, ce qui provoque une libération de dopamine dans le MDP. On parle de renforcement positif car cela renforce les phénomènes de dépendance. Mais lorsque la prise devient chronique, il y a alors une déplétion en dopamine dans le MDP et une réduction du nombre de récepteurs dopaminergiques. Cette diminution serait à l'origine des phénomènes d'anhédonie et de manque. Le LSD modulerait la libération de dopamine dans la voie mésolimbique, via son action mixte D₁ et D₂, ce qui permettrait de restaurer l'homéostasie dans le MDP. Cela permettrait ainsi de réduire le renforcement positif des drogues (118).

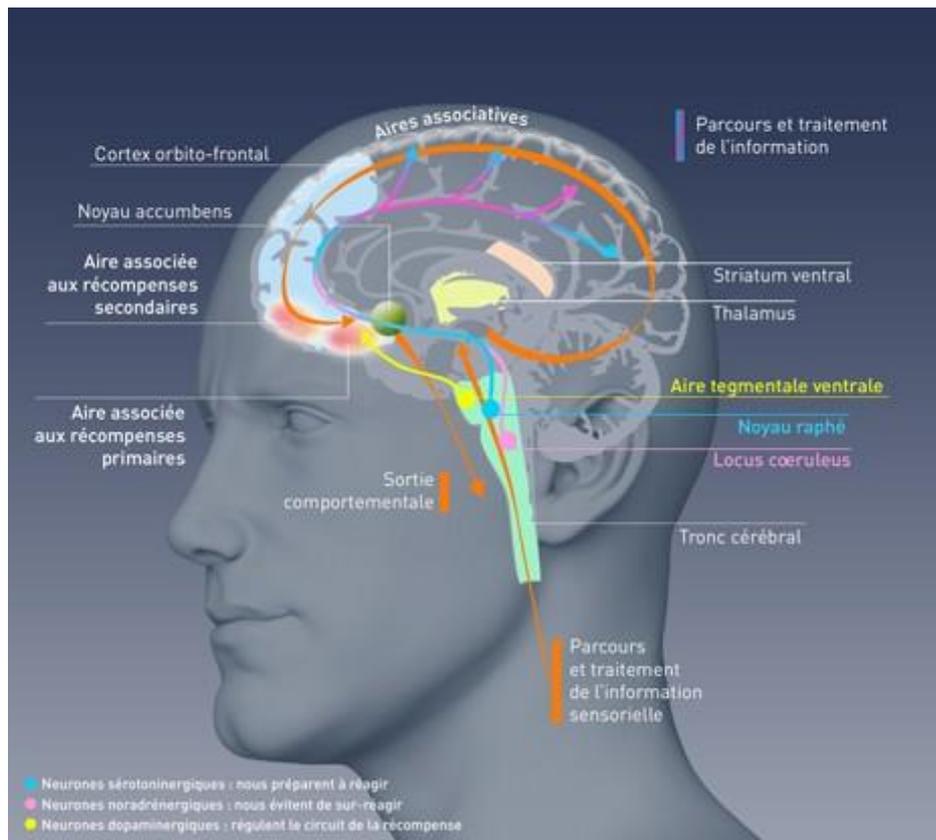


Figure 37 : Système de récompense mésolimbique (119)

Dans les états anxieux et dépressifs, le LSD semblerait **améliorer la neuroplasticité au niveau du réseau préfrontal-limbique**. L'administration répétée de LSD entraînerait une régulation négative 5-HT_{2A} (down-régulation) au niveau du cortex préfrontal (PFC) et au niveau limbique. Il a été montré qu'une forte densité de récepteurs 5HT_{2A} dans cortex préfrontal et le système limbique serait liée à une forte anxiété (120,121). Sur des fragments de cerveau de patients dépressifs, une forte densité de récepteurs 5HT_{2A} a été décelée au niveau du PFC alors qu'elle était réduite chez des patients dépressifs traités par antidépresseurs.

Le LSD aurait une action sur le cortex préfrontal médian (PFCm). Les psychédéliques **augmenteraient la transmission glutaminergique dans le PFCm** et favoriseraient l'activation des récepteurs (AMPA). L'activation de ces récepteurs entraînerait une augmentation de l'expression du facteur neurotrophique BDNF (121). La diminution de ce facteur BDNF est associée à une dépression majeure chez l'homme. Le facteur BDNF est normalisé avec un traitement antidépresseur.

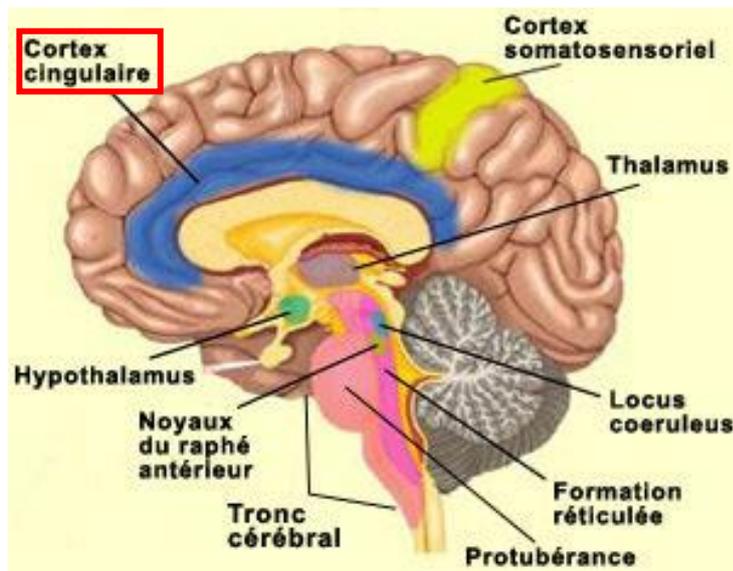


Figure 38: Localisation du cortex cingulaire (50)

Toutefois, l'action du LSD sur le cortex préfrontal médian reste floue. Grâce à la technique d'IRM fonctionnel, Carhart-Harris et al. ont constaté au contraire que la psilocybine **réduisait l'activité neuronale et la connectivité entre le PFCm et le cortex cingulaire postérieur (CCP)**. Ces régions sont impliquées dans le **réseau du mode par défaut** (122). Ce mode par défaut jouerait un rôle dans la conscience et dans la « construction de l'égo ». En réduisant l'activité et la connectivité entre le PFCm et le cortex cingulaire postérieur, la « conscience de soi » se dissoudrait plus facilement. Cela permettrait d'expliquer pourquoi il est plus facile d'atteindre des souvenirs enfouis.

3.3.2 Au niveau psychologique

Il est assez difficile de décrire comment le LSD pourrait agir au niveau du psychisme. Les experts s'accordent à dire que la prise LSD ou de psychédéliques conduirait à des états de haute énergie spirituelle, à des états modifiés de la conscience. Cet état de conscience modifiée permettrait à l'individu de faire plus facilement une remise en question de lui-même.

Deux analogies sont généralement utilisées pour décrire l'action potentielle du LSD. La première est « **l'analogie de l'amplificateur** ». La drogue agirait tel un amplificateur non spécifique des contenus psychiques. La deuxième est celle de la « **métaphore du microscope** ». Le rôle du LSD serait comparable à celui d'un microscope ; il ne crée pas des

mondes inexistant, mais permet l'accès à des choses bien réelles qui ne sont pas accessibles en temps normal sans outil (1).

Les résultats des études ont montré qu'une amélioration durable de l'état psychique (sensation de bien-être, baisse du niveau d'anxiété et d'angoisse, ouverture d'esprit accru...) était très souvent corrélée avec la survenue d'une expérience pic (94,110,121). Cette expérience paroxystique s'apparente à un état de haute énergie, de l'ordre du mystique. On peine à expliquer comment ces expériences pic pourraient avoir une incidence positive sur les sujets. La seule observation que l'on puisse faire est que l'amélioration des symptômes est souvent bien meilleure chez les personnes ayant vécu des expériences pic que chez les personnes n'en ayant pas fait l'expérience.

3.4 Discussion

En premier lieu, il ressort de ces expériences que l'usage du LSD ou la psilocybine dans des conditions médicales adaptées apparaît sans danger. En effet, l'usage des psychédéliques n'a pas entraîné de détérioration de l'état des patients et très peu d'effets indésirables ont été relevés.

D'autre part, il a été constaté une forte tendance à une amélioration des symptômes avec le LSD ou la psilocybine dans les diverses pathologies (sevrage alcoolique, dépendance aux drogues dures, AVF, anxiété en fin de vie, dépression, TOC). Il apparaît que le LSD se montre aussi efficace que les traitements habituellement utilisés (sevrage alcoolique, ...) tout en présentant l'avantage de recourir qu'à une seule ou quelques doses. Le LSD peut aussi avoir une action bénéfique dans des pathologies où il n'existe pas de traitement efficace (pour écourter les accès dans l'AVF). Il peut également se montrer intéressant pour des patients non-répondants à des thérapeutiques classiques (sevrage alcoolique, dépression, TOC).

Les études ont beaucoup été critiquées pour diverses raisons. La première concerne l'ancienneté des études. Des voix s'élèvent pour critiquer le fait que la plupart des études sont trop anciennes et qu'elles ne répondent pas aux critères d'évaluations actuels. Par exemple, certaines études n'avaient pas recours à des groupes contrôles ou n'étaient pas menées en double aveugle. Or à l'époque, l'usage du double aveugle, de la randomisation et des groupes

contrôles n'étaient pas la norme. D'autre part, les récentes études ont été réalisées sur des cohortes de patients trop faibles pour pouvoir tirer des solides conclusions.

Une autre question a été soulevée concernant l'utilisation ou non du placebo. En effet, le LSD induit des effets si puissants qu'il paraît difficile de masquer le fait que le patient prenne une dose de LSD ou un placebo. Ce problème a été en partie résolu par l'utilisation de placebo « actif » en l'occurrence soit de l'éphédrine soit une dose extrêmement faible de LSD. Toutefois, le recours à de faibles doses de LSD pourrait faire réduire artificiellement les résultats.

4 Conclusion

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR: M. LUANGPHAKDY Devillier

Le LSD est une des drogues les plus mythiques au monde. Découverte par Albert Hofmann qui voyait en elle, un énorme potentiel thérapeutique, elle fut l'objet de nombreuses études durant les années 60. Par la puissance de ses effets et sa capacité à modifier le psychisme, la drogue va rapidement susciter l'intérêt de différents publics. Scientifiques, artistes, intellectuels, hippies, et même CIA s'y intéresseront. Ainsi, le LSD marquera toute une génération. Son interdiction sonnera le glas du mouvement psychédélique et mettra fin par la même occasion aux recherches scientifiques.

Depuis peu, un regain d'intérêt semble gagner cette molécule. Grâce aux avancées technologiques, de nouvelles recherches ont été initiées et des chercheurs avancent l'idée que la consommation de LSD pourrait se montrer bénéfique dans nombreuses maladies (addictions à l'alcool ou aux drogues dures, dépression, anxiété en fin de vie, algie vasculaire de la face, TOC). Toutefois, ces données sont à nuancer. La majorité des études, menées dans les années 60, souffrent de nombreuses lacunes dans leur conception et ne répondent pas forcément aux standards actuels de la recherche médicale (études non contrôlées, absence de double aveugle, méthodologie peu rigoureuse, biais de sélection...). Malgré tout, la majorité des études montre un apport bénéfique du LSD dans de nombreuses pathologies. Les récentes études, bien que peu nombreuses, semblent confirmer cette tendance. Cela reste à confirmer par de plus amples études.

Pourquoi la recherche a-t-elle délibérément écarté une molécule aussi prometteuse pendant autant de temps? Au moment où la recherche en psychopharmacologie semble être en attente de nouvelles molécules originales et efficaces, peut-on se passer d'une molécule qui montre un fort potentiel thérapeutique?

Pour promouvoir la recherche sur les psychédéliques, il paraît nécessaire d'assouplir la législation. En effet, les psychédéliques sont toujours inscrits sur la liste I des stupéfiants. Cette classe répertorie les drogues considérées comme les plus "dangereuses" et n'ayant aucun usage médical avéré. C'est également la plus restrictive et la plus contraignante concernant les recherches médicales. Ce traitement réservé aux psychédéliques s'avère être un véritable frein pour la recherche.

Reclasser les psychédéliques permettrait de rendre plus accessible ces substances. Cela permettrait d'en faciliter l'accès et de réduire les coûts. Effectuer des recherches sur les hallucinogènes nécessite des autorisations très onéreuses que peu d'équipe de recherche peuvent s'octroyer. A l'heure actuelle, la plupart des recherches sont financées par des associations privées.

Par ailleurs, il apparait nécessaire d'opérer à un changement de mentalité. La recherche a reculé de par les mesures restreignant l'accès aux psychédéliques. Mais les chercheurs se sont également détournés de ces molécules car celles-ci commençaient à avoir mauvaise presse au sein de la communauté scientifique.

Le regard que porte le grand public sur ces substances hallucinogènes doit également changer. La puissance de ses effets imprévisibles et sa capacité à provoquer des "bad trip" fait du LSD une drogue extrêmement dangereuse aux yeux de tous. Toutefois, on a pu s'apercevoir que dans des conditions médicales adaptées, ce risque iatrogène s'avère très faible.

Le LSD suscite autant d'admiration qu'il inspire de la crainte. Pour une certaine génération militante, il est la drogue emblématique des mouvements hippies, symbole de paix, d'amour et de liberté. Pour d'autres, il symbolise la rébellion et la dépravation des mœurs. On peut se demander si la communauté scientifique est prête à étudier cette drogue si connotée et si loin du statut classique du médicament?

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 4 décembre 2017

**Le Président de la thèse,
Professeur L. ZIMMER**



Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA



Bibliographie

1. Sueur C, BENEZECH A, DENIAU D, LEBEAU B, ZISKIND C. Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Revue de la littérature. (2ème partie). Rev Toxibase. trim 2000;(n°1):1-35.
2. Krebs TS, Johansen P al-Ørjan. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychopharmacol (Oxf). 2012;26(7):994–1002.
3. Gicquel T. Mise au point du dosage du LSD et ses métabolites dans les matrices biologiques: application en toxicologie médico-judiciaire [Thèse d'exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2013.
4. Champignons passion. LE MAL DES ARDENTS: L'ERGOTISME, DES MILLIONS DE MORTS - CHAMPIGNONS PASSION [Internet]. 2009 [cité 1 avr 2016]. Disponible sur: <http://mycologia34.canalblog.com/archives/2009/07/07/14324216.html>
5. Gicquel T, Lepage S, Morel I. Histoire du LSD. De l'ergot de seigle à l'utilisation thérapeutique. Presse Médicale. 2015;44(7-8):832–836.
6. Gersdorff H von, Schott J. Feldbuch der Wundartzney newlich getruckt, vnd gebessert [Internet]. Zu Strassburg : Gedruckt durch Joannem Schott im Thyergarten; 1528 [cité 6 avr 2017]. 240 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/feldbuchderwunda00gers>
7. Champignons passion. PONT SAINT ESPRIT ET LA CIA - CHAMPIGNONS PASSION [Internet]. 2010 [cité 1 avr 2016]. Disponible sur: <http://mycologia34.canalblog.com/archives/2010/03/15/17239386.html>
8. Pol D. Histoire du LSD [Internet]. 2001 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.didier-pol.net/8his-lsd.htm>
9. Grinspoon L, Bakalar JB. Psychedelic drugs reconsidered. New York, Etats-Unis d'Amérique: Basic Books; 1979. xiv+343.
10. Valla J-P. L'expérience hallucinogène. Paris, France, Pays multiples; xi+220.
11. Kupferschmidt K. High hopes. Science. 4 juill 2014;345(6192):18-23.
12. Planche J-M. Les substances psychoactives et l'univers musical: sources d'inspiration et d'abus [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2005.
13. Bersihand N. Lettre de Laura Huxley sur l'euthanasie d'Aldous Huxley: « Il s'en est allé simplement, gentiment en l'espace des quatre dernières heures. » [Internet]. 2016 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.huffingtonpost.fr/nicolas-bersihand/lettre-de-laura-huxley-sur-leuthanasie-daldous-huxley-il-se/>
14. Lafourcatère S. The Museum Experience : la culture psychédélique s'expose à Pau [Internet]. 2016 [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <https://culturebox.francetvinfo.fr/musique/electro/the-museum-experience-la-culture-psychedelique-s-expose-a-pau-75599>

15. Dubois L. Google prend du LSD – De l’art psychédélique à l’intelligence artificielle [Internet]. ARTE Creative. 2015 [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <http://creative.arte.tv/fr/magazine/google-prend-du-ld>
16. Marks J. The search for the « Manchurian candidate »: the CIA and mind control. New York: Times Books; 1979. 242 p.
17. Pesnot. [France inter] Rendez vous avec X - Le LSD et la CIA - 13.10.1997 [Internet]. 2012 [cité 7 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Xb5HG3PeRAE>
18. Archives de radio-canada. Lavages de cerveaux financés par la CIA | Radio | Les Archives de Radio-Canada [Internet]. [cité 22 nov 2016]. Disponible sur: http://archives.radio-canada.ca/version_print.asp?page=1&IDLan=0&IDClip=5496&IDDossier=0&IDCat=193&IDCatPa=148
19. Witz M. The Substance: Albert Hofmann’s LSD. 2012.
20. François B, Nicolas B. The substance ou l’histoire mouvementée du LSD. médecine/sciences. 2013;29:000–0.
21. Courrier International. Etats-Unis. Guerre contre la drogue : Jay Z rappe pour le “New York Times” | Courrier international [Internet]. 2016 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.courrierinternational.com/video/etats-unis-guerre-contre-la-drogue-jay-z-rappe-pour-le-new-york-times>
22. Wyckoff Williams E. ÉTATS-UNIS . Drogues : bientôt un changement de politique ? | Courrier international [Internet]. 2012 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.courrierinternational.com/article/2012/12/27/drogues-bientot-un-changement-de-politique>
23. OFDT. Hallucinogènes - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. 2015 [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/hallucinogenes/>
24. Nézet L. Les drogues à 17 ans: analyse de l’enquête ESCAPAD 2014. 2015 [cité 5 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.ateliersantevilleparis19.fr/wp-content/uploads/2013/07/Tendance-100-escapad-2014.pdf>
25. Beck F, Richard J-B, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S. Les niveaux d’usage des drogues en France en 2014. Mars. 2015;99.
26. ANSM. Liste des substances classées comme stupéfiants [Internet]. 2015 [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9188f8171d76f130756518f7c7ce5cb.pdf
27. ANSM. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Glossaire/%28filter%29/S#term_16643.
28. Drogues Info Service. L’usage de stupéfiants [Internet]. [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/La-loi-et-les-drogues/L-usage-de-stupefiants>

29. Code de la santé publique - Article L3421-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006688171&dateTexte=&categorieLien=cid>
30. Cadet-Taïrou A, Dambélé S. Hallucinogènes naturels et synthétiques. Drogue Addict Données Essent [Internet]. 2013 [cité 27 mars 2017]; Disponible sur: <http://ofdt-fr.adhara.coteo.com/BDD/publications/docs/da13hal.pdf>
31. Navet C. Potentiels usages thérapeutiques des stupéfiants: Δ^9 -THC, ibogaïne, LSD et psilocybine [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2014.
32. Erowid. Erowid Chemicals Vaults : Images : lsd collage [Internet]. 2000 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: https://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lsd_collage.jpg
33. Erowid. Erowid Chemicals Vaults : Images : lsd geltab [Internet]. 2006 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: https://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lsd_geltab5.jpg
34. Erowid. Erowid Chemicals Vaults : Images : lsd microdots [Internet]. 2006 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: https://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lsd_microdots4.jpg
35. Fabre A. La psilocybine: de son utilisation ancienne au cours de rituels chamaniques à sa consommation récréative actuelle en passant par son intérêt pharmaceutique [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2013.
36. De Borhegyi C. Breaking the Mushroom Code - HIDDEN IN PLAIN SIGHT [Internet]. 2017 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.mushroomstone.com/>
37. Ghysel M-H, Trotin F. Les substances hallucinogènes provenant de l'ergot de seigle et des volubilis. In: Annales de Toxicologie Analytique [Internet]. EDP Sciences; 2004 [cité 13 févr 2017]. p. 65–75. Disponible sur: <http://www.ata-journal.org/articles/ata/abs/2004/01/ata20041p65/ata20041p65.html>
38. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie : Des cibles vers l'indication thérapeutique. 2e édition. Paris: Dunod; 2009. 529 p.
39. Boadle-Biber MC. Regulation of serotonin synthesis. Prog Biophys Mol Biol. 1993;60(1):1–15.
40. Touret M, Kitahama K, Geffard M, Jouvét M. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)-immunoreactive neurons in the rat brain tissue. Neurosci Lett. 5 oct 1987;80(3):263-7.
41. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. Behav Brain Res. déc 2008;195(1):198-213.
42. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices. Paris, France: Dunod, DL 2003; 2003. xvii+596.
43. Glennon RA, Titeler M, McKenney JD. Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. Life Sci. 1984;35(25):2505–2511.

44. Marek GJ, Aghajanian GK. LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT_{2A} receptors on interneurons in rat piriform cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;278(3):1373–1382.
45. Titeler M, Lyon RA, Glennon RA. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;94(2):213–216.
46. Rasmussen K, Aghajanian GK. Potency of antipsychotics in reversing the effects of a hallucinogenic drug on locus coeruleus neurons correlates with 5-HT₂ binding affinity. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mai 1988;1(2):101-7.
47. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1 déc 1998;9(17):3897-902.
48. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:165–235.
49. Sanders-Bush E, Burris KD, Knoth K. Lysergic acid diethylamide and 2, 5-dimethoxy-4-methylamphetamine are partial agonists at serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;246(3):924–928.
50. Le cerveau à tous les niveaux. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 6 oct 2017]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_12/i_12_cr/i_12_cr_con/i_12_cr_con.html
51. Nichols CD, Garcia EE, Sanders-Bush E. Dynamic changes in prefrontal cortex gene expression following lysergic acid diethylamide administration. *Mol Brain Res*. 2003;111(1):182–188.
52. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Rev*. 2000;31(2):302–312.
53. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. sept 2010;11(9):642-51.
54. Lambe EK, Aghajanian GK. Prefrontal cortical network activity: Opposite effects of psychedelic hallucinogens and D₁/D₅ dopamine receptor activation. *Neuroscience*. 30 mars 2007;145(3):900-10.
55. Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL. 5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man—A PET Study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*. mai 1999;20(5):424-33.
56. Liu R, Jolas T, Aghajanian G. Serotonin 5-HT₂ receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Brain Res*. 2000;873(1):34–45.
57. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*. 2008 Winter 2008;14(4):295-314.
58. Rothlin E. Lysergic Acid Diethylamide and Related Substances. *Ann N Y Acad Sci*. 1 mars 1957;66(3):668-76.

59. Hoch P. Studies in routes of administration and counteracting drugs. In: Lysergic Acid Diethylamide and Mescaline in Experimental Psychiatry. Grune and Stratton, New York; 1956.
60. Boyd ES. The metabolism of lysergic acid diethylamide. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1959;120:292-311.
61. Boyd ES, Rothlin E, Bonner JF, Slater IH, Hodge HC. Preliminary studies of the metabolism of lysergic acid diethylamide using radioactive carbon-marked molecules. J Nerv Ment Dis. 1955;122(5):470–471.
62. Axelrod J, Brady RO, Witkop B, Evarts EV. The distribution and metabolism of lysergic acid diethylamide. Ann N Y Acad Sci. 1957;66(1):435–444.
63. Diab IM, Freedman DX, Roth LJ. (3 H)lysergic acid diethylamide: cellular autoradiographic localization in rat brain. Science. 10 sept 1971;173(4001):1022-4.
64. Hoff H, Arnold OH. Allgemeine Gesichtspunkte zur Pharmakopsychiatrie. Neuro-Psychopharmacol Amst Elsevier. 1959;326-37.
65. Hoja H, Marquet P, Verneuil B, Lotfi H, Dupuy J-L, Lachâtre G. Determination of LSD and N-demethyl-LSD in urine by liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci App. 1997;692(2):329-35.
66. Papac DI, Foltz RL. Measurement of lysergic acid diethylamide (LSD) in human plasma by gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry. J Anal Toxicol. 1990;14(3):189-90.
67. Canezin J, Cailleux A, Turcant A, Le Bouil A, Harry P, Allain P. Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci App. 2001;765(1):15–27.
68. Faed EM, McLeod WR. A Urine Screening Test for Lysergide (LSD-25). J Chromatogr Sci. 1 janv 1973;11(1):4-6.
69. Reuschel SA, Percey SE, Liu S, Eades DM, Foltz RL. Quantitative determination of LSD and a major metabolite, 2-oxo-3-hydroxy-LSD, in human urine by solid-phase extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. J Anal Toxicol. 1999;23(5):306-12.
70. Hoffer A. D-Lysergic acid diethylamide (LSD): A review of its present status. Clin Pharmacol Ther. 1965;6(2):183–255.
71. DIMASCIO A, GREENBLATT M, HYDE RW. A study of the effects of LSD: Physiologic and psychological changes and their interrelations. Am J Psychiatry. 1957;114(4):309-17.
72. FORRER GR, GOLDNER RD. Experimental physiological studies with lysergic acid diethylamide (LSD-25). AMA Arch Neurol Psychiatry. 1951;65(5):581-8.
73. Sokoloff L, Perlin S, Kornetsky C, Kety SS. The Effects of D-Lysergic Acid Diethylamide on Cerebral Circulation and Over-All Metabolism. Ann N Y Acad Sci. 1 mars 1957;66(3):468-77.
74. ISBELL H, Belleville RE, Fraser HF, WIKLER A, Logan CR. Studies on lysergic acid diethylamide (LSD-25): 1. Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication. AMA Arch Neurol Psychiatry. 1956;76(5):468-78.

75. Ghysel M-H, Trotin F. Les substances hallucinogènes provenant de l'ergot de seigle et des volubilis. *Ann Toxicol Anal.* 2004;16(1):65-75.
76. Idänpään-Heikkilä JE, Schoolar JC. 14C-lysergide in early pregnancy. *Lancet Lond Engl.* 26 juill 1969;2(7613):221.
77. Balestrieri A, Fontanari D. Acquired and crossed tolerance to mescaline, LSD-25, and BOL-148. *AMA Arch Gen Psychiatry.* 1959;1(3):279–282.
78. Stafford P. *Psychedelics encyclopedia* [Internet]. Ronin Publishing; 2013 [cité 25 sept 2017]. Disponible sur:
https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=HwKsDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT11&dq=%22researched+book,+you+may+find+some+of+the%22+%22William+Burroughs,+Jr.,+author+of%22+%22Stafford+has+performed+an+immense+service+to+the+adept+and+novice+alike+...+No+other+single+volume+packs%22+&ots=ay7i3t_gql&sig=AgeVPS95j9Sk80w4AYVC8toArO4
79. Courtecuisse R, Deveaux M. Champignons hallucinogènes d'Europe et des Amériques : mise au point mycologique et toxicologique. *Ann Toxicol Anal.* 2004;16(1):36-64.
80. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv.* 1 juin 1997;72(3):175-84.
81. Lindenblatt H, Krämer E, Holzmann-Erens P, Gouzoulis-Mayfrank E, Kovar K-A. Quantitation of psilocin in human plasma by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection: comparison of liquid–liquid extraction with automated on-line solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 1998;709(2):255-63.
82. Erowid. Erowid Myron Stolaroff Vault : Memories of Myron: The Passing of a Psychedelic Pioneer, by Jon Hanna [Internet]. 2010 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur:
https://www.erowid.org/culture/characters/stolaroff_myron/stolaroff_myron_obituary1.shtml
83. Cohen S. Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. *J Nerv Ment Dis.* 1960;130(1):30–40.
84. Malleon N. Acute adverse reactions to LSD in clinical and experimental use in the United Kingdom. *Br J Psychiatry.* 1971;118(543):229-30.
85. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol (Oxf).* 2015;29(3):241–253.
86. Metzner R. States of consciousness and transpersonal psychology. In: *Existential-phenomenological perspectives in psychology.* Springer; 1989. p. 329-38.
87. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol (Oxf).* août 2008;22(6):603-20.
88. B Liester M. A Review of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in the Treatment of Addictions: Historical Perspectives and Future Prospects. *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(3):146–156.
89. Hoffer A, Osmond H. The hallucinogens. *N Y Acad.* 1967;626.

90. Dyck E. Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can J Psychiatry*. 2005;50(7):381–388.
91. Smith CM. A new adjunct to the treatment of alcoholism: the hallucinogenic drugs. *Q J Stud Alcohol*. sept 1958;19(3):406-17.
92. Smart RG. Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in the Treatment of Alcoholism: An Investigation of Its Effects on Drinking Behavior, Personality Structure, and Social Functioning. University of Toronto Press; 1967.
93. Jensen SE. A treatment program for alcoholics in a mental hospital. *Q J Stud Alcohol*. juin 1962;23:315-20.
94. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Grof S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *Jama*. 1970;212(11):1856–1863.
95. Ludwig AM, Levine J. A CONTROLLED COMPARISON OF FIVE BRIEF TREATMENT TECHNIQUES EMPLOYING LSD, HYPNOSIS, AND PSYCHOTHERAPY. *Am J Psychother*. juill 1965;19:417-35.
96. Savage C. Residential Psychedelic (LSD) Therapy for the Narcotic Addict: A Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 1973;28(6):808.
97. Massiou H. Algie vasculaire de la face. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1997;37(8):1147–1147.
98. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*. 2006;66(12):1920–1922.
99. Schindler EAD, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs*. déc 2015;47(5):372-81.
100. Karst M, Halpern JH, Bernateck M, Passie T. The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: An open, non-randomized case series. *ResearchGate*. 1 sept 2010;30(9):1140-4.
101. McGeeney BE. Hallucinogens and cannabinoids for headache. *Headache J Head Face Pain*. 2012;52(s2):94–97.
102. Grof S, Goodman LE, Richards W, Kurland AA. LSD-Assisted Psychotherapy in Patients with Terminal Cancer. *Int Pharmacopsychiatry*. 1 févr 1973;8:129-44.
103. Kast E. LSD and the dying patient. *Chic Med Sch Q*. 1966;26(2):80-7.
104. Kast E. Attenuation of anticipation: a therapeutic use of lysergic acid diethylamide. *Psychiatr Q*. oct 1967;41(4):646-57.
105. Kast EC, Collins VJ. Study of lysergic acid diethylamide as an analgesic agent. *Anesth Analg*. 1964;43(3):285-91.
106. Pahnke WN, Kurland AA, Goodman LE, Richards WA. LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. *Curr Psychiatr Ther*. 1969;9:144-52.

107. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 3 janv 2011;68(1):71-8.
108. Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Jungaberle H, Gasser P, Majić T. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. févr 2018;81:1-10.
109. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2015;29(1):57–68.
110. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. déc 2016;30(12):1181-97.
111. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. déc 2016;30(12):1165-80.
112. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 1 juill 2016;3(7):619-27.
113. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. déc 1992;15(4):743-58.
114. H Greist J, W Jefferson J, Kobak K, Katzelnick D, Serlin R. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1 févr 1995;52:53-60.
115. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 2006;67(11):1735-40.
116. Goodman WK. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1999;
117. Brandrup E, Vanggaard T. LSD treatment in a severe case of compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1 févr 1977;55(2):127-41.
118. Liester MB. A review of lysergic acid diethylamide (LSD) in the treatment of addictions: historical perspectives and future prospects. *Curr Drug Abuse Rev*. 2014;7(3):146-56.
119. Mildeca. Que nous dit la science des addictions ? [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
120. Frokjaer VG, Mortensen EL, Nielsen FÅ, Haugbol S, Pinborg LH, Adams KH, et al. Frontolimbic serotonin 2A receptor binding in healthy subjects is associated with personality risk factors for affective disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(6):569-76.

121. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2016;30(12):1165–1180.
122. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci*. 7 févr 2012;109(6):2138-43.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

LUANGPHAKDY Devillier

LSD, de l'utilisation récréative aux perspectives thérapeutiques.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 91 p.

RESUME

Le LSD est une des drogues les plus mythiques au monde. Découverte par Albert Hofmann qui voyait en elle, un énorme potentiel thérapeutique, elle fut l'objet de nombreuses études durant les années 60. Par la puissance de ses effets et sa capacité à modifier le psychisme, la drogue va rapidement susciter l'intérêt de différents publics. Scientifiques, artistes, intellectuels, hippies, et même CIA s'y intéresseront. Le LSD marquera toute une génération. Son interdiction sonnera le glas du mouvement psychédélique et mettra fin par la même occasion aux recherches scientifiques. Depuis peu, un regain d'intérêt semble gagner cette molécule. Grâce aux avancées technologiques, de nouvelles recherches ont été initiées et des chercheurs avancent l'idée que la consommation de LSD pourrait se montrer bénéfique dans nombreuses maladies (addictions à l'alcool ou aux drogues dures, dépression, anxiété en fin de vie, algie vasculaire de la face, TOC).

L'objet de cette thèse portera sur les potentielles applications thérapeutiques du LSD. Au cours de cette thèse, nous retracerons en premier lieu, la riche histoire du LSD et ses conséquences sur la société. Nous nous intéresserons ensuite à sa pharmacologie et détaillerons la nature de ses effets. Dans une dernière partie, nous passerons en revue les différentes études sur l'usage médical du LSD tout en portant une critique sur les limites et les pistes d'améliorations à apporter. Nous terminerons par une réflexion plus globale sur le rôle que pourrait jouer le LSD dans le futur.

MOTS CLES

LSD
Hallucinogène
Psychédélique
Addiction

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités

M. FOUILLET Bruno, Maître de Conférences des Universités

Mlle YILDIZ Nazifé, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 25 janvier 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

23, Rue Longue – 69001 Lyon