



**HAL**  
open science

# Psychédéliques, psychothérapie et symbolisation : une revue de littérature dans le champ de la dépression

Etienne Artru, Thomas Rabeyron

## ► To cite this version:

Etienne Artru, Thomas Rabeyron. Psychédéliques, psychothérapie et symbolisation : une revue de littérature dans le champ de la dépression. *L'Évolution Psychiatrique*, 2021, 86 (3), pp.591-616. 10.1016/j.evopsy.2021.03.013 . hal-04631286

HAL Id: hal-04631286

<https://hal.science/hal-04631286v1>

Submitted on 22 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Psychédéliques, psychothérapie et symbolisation :  
une revue de littérature dans le champ de la dépression**

**Psychedelics, Psychotherapy and Symbolization:  
A Literature Review Focusing on Major Depressive Disorders**

Etienne Artru 1\*, Thomas Rabeyron 2

1 Étudiant en Master de psychologie clinique, Université de Lorraine, Interpsy (Psyclip)  
23 Boulevard Albert 1<sup>er</sup>, 54 000 Nancy, France

2 Professeur de psychologie clinique et psychopathologie, Psychologue clinicien, Université de Lorraine, Interpsy (Psyclip), 23 Boulevard Albert 1<sup>er</sup>, 54 000 Nancy, France

\*Auteur correspondant : Etienne Artru

Adresse e-mail : [etienne.artru@gmail.com](mailto:etienne.artru@gmail.com)

Toute référence à cet article doit porter mention : Artru E, Rabeyron T. Psychédéliques, psychothérapie et symbolisation : une revue de littérature dans le champ de la dépression. *Evol psychiatr* 2021 ; 86 (4) : pages (pour la version imprimée) ou URL [date de consultation] (pour la version électronique)

## 1. Introduction aux psychédéliques

Le terme psychédélique, proposé en 1957 par Humphry Osmond [1], l'un des psychiatres pionniers de la recherche sur ces substances [2], combine les mots grecs « esprit » ou « âme » (*psukhê*) et « montrer, rendre visible » (*dèlô*). Il remplaça ainsi le terme « psychotomimétique » qui réduisait les effets de ces substances à une « folie temporaire » imitant la psychose [3]<sup>1</sup>. De manière générale, les psychédéliques sont décrits comme des substances qui produisent, sans provoquer de dépendance, de délire ou d'amnésie, des altérations perceptuelles majeures, notamment visuelles mais aussi spatiales et temporelles, ainsi que des changements cognitifs et thymiques, pendant une durée d'environ 4 à 12 heures [6]. La phase aiguë peut être perçue comme une expérience dite mystique, marquée en particulier par une « dissolution du moi »<sup>2</sup>, un sentiment d'unité au monde et un caractère ineffable [7].

Sur le plan pharmacologique, les psychédéliques dits « classiques » correspondent à des substances psychoactives exerçant leurs effets principalement par le biais du récepteur à la sérotonine 5-HT<sub>2A</sub> [8]<sup>3</sup>. Ils se divisent en deux catégories générales. D'une part, les variations de la tryptamine : principalement l'acide lysergique diéthylamide-25 (LSD), la psilocybine (agent psychoactif des champignons du genre *psilocybe* notamment, dits « champignons hallucinogènes ») et la N,N-diméthyltryptamine (DMT), une molécule présente dans le breuvage sud-américain à usage sacramentel appelé ayahuasca [10] pouvant également être synthétisée par l'organisme [11]. D'autre part, les variations de la

---

<sup>1</sup> L'expression générique « hallucinogène », encore largement utilisée aujourd'hui, renvoie quant à elle essentiellement aux distorsions perceptuelles, qui ne rendent pas compte de la totalité de l'expérience [4]. Pour une approche globale de la question des hallucinations d'un point de vue phénoménologique et psychiatrique ainsi qu'une comparaison avec l'expérience psychédélique, voir Lantéri-Laura, 1991 [5].

<sup>2</sup> En anglais, *ego dissolution*, souvent traduit de manière littérale par « dissolution » ou « mort de l'ego ». Comme nous le verrons, l'utilisation du terme « moi » paraît plus adaptée, tant concernant la phénoménologie que l'abord psychodynamique des expériences induites par les psychédéliques.

<sup>3</sup> Pour une description exhaustive et une discussion détaillée de leur action pharmacologique voir : [9]

phénéthylamine, principalement la mescaline, un alcaloïde extrait du cactus peyotl [12]. Des composés synthétiques appartiennent également à cette catégorie mais ne sont pas utilisés dans les essais cliniques. Nous les laisserons donc de côté, de même que d'autres substances parfois associées aux psychédéliques, comme la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA), dont les mécanismes d'action sont différents malgré certains effets similaires [7].

L'ingestion de psychédéliques provoque fréquemment la survenue d'émotions intenses, positives ou négatives, qui peuvent entraîner un vécu d'anxiété extrême, voire des vécus paranoïdes, transformant alors l'expérience en « *bad trip* ». De fait, les psychédéliques sont parfois présentés comme des « psychodysleptiques » capables d'induire dans certaines conditions une pharmacopsychose, et d'aggraver ou déclencher une psychopathologie latente [13]. Les rares situations de réactions psychotiques persistantes sont habituellement le résultat de prédispositions du sujet [14–16], qui rendent nécessaire une sélection rigoureuse des patients [17]. Sur le plan physiologique, le danger de ces substances apparaît néanmoins très faible [18]<sup>4</sup>. Leur ratio de sécurité<sup>5</sup> est estimé à 1000 pour le LSD et la psilocybine, contre 6 pour l'héroïne, 10 pour l'alcool, 15 pour la cocaïne et 38 pour la kétamine [20]. Les modèles animaux confirment par ailleurs qu'ils ne suscitent pas de dépendance physiologique [9] et les études cliniques ne témoignent pas d'effets secondaires [21,22]. Les études menées en population générale montrent que les psychédéliques, toutes variables considérées – notamment la consommation d'autres substances – ne sont pas corrélés à des conséquences négatives [23,24], et sont même plutôt associés à un moindre taux de troubles mentaux et d'idées suicidaires [25,26], contrairement à d'autres substances prescrites habituellement dans

---

<sup>4</sup> Quelques cas surprenants (qui n'enlèvent cependant rien aux dangers des surdoses) sont rapportés dans la littérature, comme celui d'une femme qui ingéra l'équivalent de 550 doses de LSD, avec un effet ultérieur positif sur ses douleurs et son usage de la morphine, ou d'une adolescente dont le trouble bipolaire à caractère psychotique avait quasiment disparu après la prise accidentelle de 10 doses [19].

<sup>5</sup> Ratio de la dose létale comparée à la dose usuelle.

le champ de la psychiatrie<sup>6</sup>. De fait, si les dangers de se voir perturbé psychiquement par une expérience difficile – pouvant conduire dans de très rares cas à un passage à l’acte – sont réels, il s’agit d’une représentation caricaturale des psychédéliques, diffusée au moment de leur prohibition à la fin des années 1960 [30]. En réalité, ils étaient auparavant essentiellement connus pour leur effets symboligènes, à condition d’être pris dans un cadre approprié, et ils furent donc longtemps étudiés dans cette perspective transformatrice [31,32].

Ainsi, les psychédéliques ont été utilisés de manière rituelle et à des fins thérapeutiques dans un grand nombre de cultures, en particulier en Amérique centrale et du Sud, où le peyotl faisait partie intégrante des pratiques religieuses chamaniques [33]. En 1896, le chimiste Arthur Heffter synthétise à partir du peyotl la mescaline [12], dont Aldous Huxley [34] et Henri Michaux [35,36] notamment, rapporteront plus tard les effets. En 1955, les époux Wasson, pionniers de l’ethnomycologie, redécouvrent au Mexique les champignons hallucinogènes utilisés secrètement dans certains villages, un vestige d’une vaste pratique religieuse réprimée violemment au 16<sup>e</sup> siècle par l’Inquisition espagnole [37]. Peu après, la psilocybine est isolée chimiquement à partir de ces champignons par Albert Hofmann et Roger Heim [38]. Ce dernier, alors directeur du Muséum national d’Histoire naturelle, mènera quelques expérimentations en France, de même que le psychiatre Jean Delay à l’hôpital Sainte-Anne [37,39], mais la psilocybine demeurera globalement peu étudiée<sup>7</sup>. L’ayahuasca, au contraire des champignons psilocybes, est restée pour sa part largement employée dans le bassin amazonien et connaît une popularité grandissante, notamment avec le développement du tourisme chamanique [42].

---

<sup>6</sup> Par exemple, les États-Unis connaissent aujourd’hui une « crise des opioïdes » causée par la prescription massive de ces médicaments, hautement addictifs et aux effets secondaires particulièrement néfastes [27]. D’autres médicaments comme les antidépresseurs et les benzodiazépines sont également associés à des effets paradoxaux et un fort risque de dépendance [28,29].

<sup>7</sup> Cependant, un article de Wasson paru en 1957 dans le magazine *Life*, relatant sa découverte [40], aura un retentissement certain qui suscitera l’intérêt du public étasunien pour les psychédéliques [41].

Dans la culture occidentale, le représentant le plus connu des psychédéliques est le LSD, dont l'histoire mouvementée a longtemps occulté l'importance des expérimentations cliniques. Cette substance fut synthétisée en 1938, par le biochimiste suisse Albert Hofmann travaillant alors pour les laboratoires Sandoz, à partir de l'ergot de seigle, un champignon parasite. Après la découverte fortuite de ses puissants effets par Hofmann, et espérant que le LSD pourrait avoir un intérêt clinique, Sandoz distribue des échantillons à des chercheurs du monde entier à partir de 1947 [43]. Entre le début des années 50 et la fin des années 60, plus de 1000 articles scientifiques impliquant près de 40 000 cas sont publiés sur le LSD qui devient la substance pharmacologique la plus étudiée au monde. En France, des grands noms de la psychiatrie comme Jean Delay et plus tard Claude Olievenstein, qui réalise sa thèse sur le sujet en 1967, mènent à cette époque des essais cliniques avec le LSD (voir [4,5] et [44,45] à propos des expérimentations françaises). Les études sur cette substance contribuèrent alors largement à l'émergence du modèle neuro-psycho-pharmacologique [46]. Même si la rigueur méthodologique de ces études n'atteint pas celle préconisée aujourd'hui, elles présentaient déjà des résultats prometteurs dans le traitement de plusieurs pathologies, comme la dépression, les troubles anxieux en fin de vie, les addictions et les troubles obsessionnels compulsifs, tout en soulignant le rôle majeur du contexte d'administration [47]. En effet, alors que les résultats thérapeutiques étaient absents dans un cadre médical aseptisé, ils se révélaient catalysés dans un cadre plus soutenant [48], souvent associé à des représentations davantage mystico-religieuses, ce qui contribua néanmoins à l'ostracisation de ce modèle thérapeutique [45].

Dans les années 60, les psychédéliques gagnent la contre-culture américaine, par l'entremise de célèbres promoteurs, en particulier Timothy Leary<sup>8</sup>. La presse généraliste et la

---

<sup>8</sup> Timothy Leary fut psychologue à Harvard avant d'en être exclu en 1962 du fait de ses expérimentations sur les psychédéliques. Richard Nixon le désigna même « homme le plus dangereux d'Amérique » car il prêchait la démocratisation des psychédéliques en opposition à la société conservatrice, idéal qu'il résumait par la formule suivante : « *turn on, tune in, drop out* ». Dans le contexte de la guerre du Vietnam, cette incitation à subvertir le système américain par les psychédéliques ne pouvait qu'attiser les foudres de ses représentants, ce qui précipita la prohibition de ces substances et mena à l'arrestation de Leary [41].

littérature scientifique, notamment sous l'influence des mouvements conservateurs, commencent alors à se focaliser sur les conséquences négatives des psychédéliques<sup>9</sup>. Le LSD est souvent présenté à cette époque comme pouvant mener à la psychose ou au suicide et causant des troubles de la mémoire, des déformations fœtales et des dommages irréversibles aux chromosomes [46]. Même si ces affirmations seront contredites ultérieurement par la littérature scientifique [6,21,49], l'image des psychédéliques, en particulier le LSD, est désormais fixée dans l'imaginaire collectif au travers de ce prisme négatif. Ainsi, en 1970, le LSD et les autres psychédéliques sont classés dans la catégorie I des drogues illicites (comprenant les substances dangereuses et sans intérêt médical reconnu) par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis, position qui sera reprise l'année suivante au niveau international après une convention de l'ONU dédiée à ce sujet. Ces différents éléments conduisent à un arrêt des financements pour les programmes universitaires qui étudiaient ces composés et les recherches vont donc cesser à quelques rares exceptions près [50].

Il faudra ensuite attendre les années 1990 pour voir apparaître un regain d'intérêt envers les psychédéliques, menant progressivement à une reprise des essais cliniques à partir des années 2000. Cette évolution s'inscrit au sein des études s'intéressant au potentiel thérapeutique de substances considérées comme illicites jusqu'alors, en particulier le cannabis [51], la kétamine [52] et la MDMA [53], cette dernière ayant affiché une efficacité prometteuse dans le traitement de l'état de stress post-traumatique, en conjonction avec une psychothérapie dite « augmentée » *via* l'usage de la substance [54]. De nouveaux essais avec la psilocybine montrent à cette occasion des résultats prometteurs dans le traitement de l'anxiété et la dépression chez les patients en fin de vie [55] puis des addictions [56]. Après de premiers essais cliniques prometteurs, la FDA accorde ensuite, en 2018, le statut de « thérapie

---

<sup>9</sup> Les années 60 marquent aussi, dans la vague de divers scandales sanitaires, un contrôle accru de la diffusion des substances pharmaceutiques, ainsi que l'avènement des essais randomisés en double aveugle, peu compatibles avec les psychédéliques. La difficulté à se procurer du LSD pur s'accroît alors, tandis que l'« acide » qui circule dans les rues est souvent coupé avec des psychostimulants, ce qui augmente le nombre d'incidents graves rapportés dans la presse [45].

de pointe » (*breakthrough therapy*) à la « thérapie assistée par la psilocybine » pour la dépression résistante, favorisant le développement des études sur ce sujet. Plusieurs essais cliniques pour le traitement de la dépression avec la psilocybine sont actuellement en cours, en particulier à l'Imperial College de Londres, aux universités de Yale et Johns-Hopkins aux États-Unis, mais aussi aux universités d'Helsinki, de Bâle, de Zurich et Berlin [57].

Étant donné que l'utilisation des psychédéliques classiques, en contexte clinique, concerne pour l'instant en grande partie la dépression, nous avons choisi de nous centrer sur cette pathologie. À noter que les travaux concernant la dépression paraissent d'autant plus pertinents que celle-ci est désormais considérée comme la première cause d'invalidité dans le monde selon l'OMS [58]. Une recherche dans les bases de données MEDLINE et PsycINFO, avec les mots-clefs « psychedelics » et « depression » ou « major depressive disorders » met en évidence six essais cliniques portant sur la dépression<sup>10</sup>. Une première observation s'impose d'emblée concernant les articles publiés sur ce sujet : la littérature scientifique contient actuellement près de trois fois plus de revues ou méta-analyses sur la question que d'études expérimentales [59], un fait inhabituel qui semble refléter l'intérêt, voire l'impatience d'une partie de la communauté scientifique confrontée à d'importants obstacles législatifs et financiers [60,61]. Ces études proviennent essentiellement du champ des neurosciences, de la pharmacologie et de la psychiatrie. L'approche que nous développerons ici, bien qu'intégrative, se veut complémentaire et davantage étayée sur la psychologie clinique, la phénoménologie et la psychanalyse. Comme nous le verrons, les études déjà menées montrent en effet que le devenir thérapeutique des psychédéliques est étroitement

---

<sup>10</sup> Le terme dépression renverra aux épisodes ou troubles dépressifs majeurs (et majoritairement récurrents et pharmaco-résistants dans les études). Nous n'avons pas pris en compte les essais cliniques sur la dépression et l'anxiété chez les patients confrontés à une maladie mortelle. Malgré la présence évidente de mécanismes communs, la maladie, l'approche et la crainte de la mort sont dans cette situation des facteurs centraux, qui ne sont pas associés à la symptomatologie classique de la dépression majeure.



corrélé à la réalité psychique du sujet et le vécu induit par la substance nécessite donc la prise en compte de son inscription subjective de manière plus globale<sup>11</sup>.

Quelques éléments introductifs portant sur la dépression précéderont la description des principales caractéristiques des psychothérapies assistées par psychédélique. Nous en décrirons ensuite la phénoménologie et en proposerons un éclairage théorique au croisement des neurosciences et de la psychanalyse, avant de conclure sur les perspectives ouvertes par cette thérapie et le cadre particulier au sein duquel elle s'insère. Les questions qui guideront cette revue de littérature seront plus précisément les suivantes : quels sont les vécus phénoménologiques et subjectifs induits par la prise de psychédélique ? Quels changements ou transformations éventuelles se produisent après la prise de ces substances ? Quelles sont leurs actions sur la psyché dans le cadre de troubles comme la dépression et apparaissent-elles ainsi comme une alternative potentielle aux traitements habituels ?

## **2. La dépression et son traitement clinique par les psychédéliques**

La dépression, ou épisode dépressif majeur, se manifeste, selon la Classification internationale des maladies [64], par une « humeur dépressive » (tristesse, sentiment de vide, ou irritabilité parfois) présente pratiquement tous les jours, pendant une période supérieure à deux semaines<sup>12</sup>. On observe une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour les activités habituelles (anhédonie), ainsi que des symptômes davantage d'ordre somatique

---

<sup>11</sup> La même observation tient également pour l'ensemble des expériences qualifiées d'exceptionnelles ou d'anomales. Voir notamment à ce sujet : Rabeyron, 2010 [62], et Rabeyron, 2020 [63].

<sup>12</sup> Ou deux mois pour les troubles dépressifs majeurs tels que les définit le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* [65]. Nous reprenons dans les lignes qui suivent des éléments de la psychiatrie descriptive qu'il conviendrait de nuancer compte tenu des critiques adressées à cette approche [66,67]. En particulier, la lecture symptomatologique de la dépression proposée par le DSM ne permet pas de distinguer les structures et les processus psychiques sous-jacents qui mettent en évidence des causes et des configurations cliniques très variées. Le risque est ainsi, notamment dans les essais cliniques, de composer des groupes de patients dont le profil clinique est très hétérogène, ce qui rend par la suite difficile l'analyse et l'interprétation des résultats. Par exemple, il paraît probable que certains patients souffrant de dépression réagiraient différemment à une thérapie donnée selon la dynamique sous-jacente à l'expression de ce trouble. Pour le lecteur intéressé par ce sujet, cette thématique est notamment abordée dans la dernière partie de ce travail : [68]

(troubles du sommeil, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue, perte d'énergie). La dépression s'accompagne d'un sentiment de dévalorisation, ou de culpabilité excessive ou inappropriée, accompagné parfois d'idées suicidaires. Ces affects négatifs sont généralement sous-tendus par des ruminations [69] qui correspondent à des « cognitions répétitives, focalisées de manière passive sur les symptômes de détresse et les raisons et conséquences probables de ces symptômes » ([70], p.1).

La sévérité de la dépression est habituellement corrélée à l'intensité des ruminations chez les patients connaissant un épisode dépressif majeur [71]. Cette intensité est prédictive du développement de symptômes dépressifs au niveau pré-clinique [70] et du risque de rechute chez les patients en rémission [72]. Sur le plan neurobiologique, ces ruminations sont corrélées avec une hyperactivité du réseau du mode par défaut (RMD), composé de réseaux cérébraux actifs lorsque l'individu n'est pas concentré sur une tâche ou lorsqu'il est engagé dans des opérations métacognitives et auto-référentielles [69]. La dépression peut ainsi être considérée comme une pathologie du moi [73] qui conduit à un surinvestissement des affects négatifs, une diminution de l'intérêt pour l'environnement, et une auto-représentation mortifère de soi. Ces différents éléments conduisent à une profonde altération du fonctionnement psychique aux niveaux cognitifs, affectifs et sociaux, marquée également par une comorbidité importante avec d'autres troubles mentaux, en particulier l'anxiété et les addictions [74].

La prévalence de la dépression au niveau international est évaluée en moyenne à 7,2% de la population générale pour la période 1994-2014 [75] et près de 264 millions de personnes souffriraient actuellement de dépression à travers le monde [76]. En France, la dernière enquête menée en population générale, en 2005, a mis en évidence une prévalence sur un an de l'ordre de 8% qui se situerait donc au-delà de la moyenne mondiale [77]. On estime en outre que 80 % des personnes ayant souffert de dépression connaîtront un autre épisode

dépressif majeur au cours de leur vie [74]. La dépression majeure est ainsi considérée comme une maladie chronique, dont l'impact socio-économique est estimé à plus de 210 milliards de dollars par an ne serait-ce qu'aux Etats-Unis [78].

Les causes de la dépression peuvent être multiples. Des traumatismes plus ou moins tardifs menant à une rupture de l'intégrité du moi pourraient en être la source [79], comme des schémas cognitifs dysfonctionnels et chroniques d'impuissance apprise [80], en conjonction avec certains traits de personnalité comme la tendance à l'évitement [81]. Des facteurs génétiques [82] et une éventuelle transmission parentale ont également été avancés [83]. Des épisodes de stress prolongés et des pathologies neuroendocriniennes pourraient aussi favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs [84], de même que certaines prédispositions au niveau du microbiote intestinal [85]. Sur le plan neurobiologique, l'hypothèse d'un déséquilibre monoaminergique menant à une diminution de la quantité circulante de certains neurotransmetteurs, en particulier la sérotonine et la noradrénaline, est fréquemment proposée mais est loin de faire consensus [86]. L'action mitigée des antidépresseurs fondés sur ce principe montre d'ailleurs une équation beaucoup plus complexe et encore bien mal comprise sur le plan de l'étiologie strictement biologique [87,88]. D'autres théories évoquent aussi l'implication de changements intracellulaires et structuraux et suggèrent des troubles de la neuroplasticité, en particulier au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal [89]. Enfin, l'augmentation constante de la dépression dans les sociétés occidentales est également présentée, dans sa composante anthropologique et culturelle, comme une conséquence de certaines exigences qui pèsent sur l'individu moderne. Celui-ci, pris malgré lui dans le « culte de la performance » et la quête de l'autonomie, pourrait succomber à ce qu'Alain Ehrenberg décrit comme la « fatigue d'être soi » [90].

Cette étiologie multifactorielle, très variable d'un sujet à l'autre, complique d'autant la compréhension et la prise en charge de la dépression. Malgré l'efficacité avérée des

psychothérapies – en particulier les thérapies psychanalytiques [91] et les thérapies cognitivo-comportementales [92]<sup>13</sup> –, le traitement le plus fréquemment utilisé demeure habituellement les antidépresseurs [97]. Ces médicaments ont des modes d'action variés, les plus utilisés étant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, dont l'action consiste à réduire la recapture de ce neurotransmetteur au niveau synaptique [87]. Les recherches menées sur l'efficacité des anti-dépresseurs sont toutefois contradictoires et font l'objet de débats récurrents. Certaines études rapportent une amélioration relative [98] et d'autres une absence de résultats supérieurs à l'effet d'un placebo [99]<sup>14</sup>. Les effets secondaires de ces médicaments [28] incitent par ailleurs à rechercher de nouvelles méthodes thérapeutiques, en particulier pour le tiers de patients qui ne répondent à aucun traitement [102]. À ce titre, plusieurs voies thérapeutiques sont actuellement explorées, comme la stimulation cérébrale profonde [103], l'utilisation de la kétamine [52] ou encore la stimulation directe du nerf vague [104].

Le recours actuel aux psychédéliques classiques - essentiellement la psilocybine et l'ayahuasca<sup>15</sup> – propose donc une voie thérapeutique originale au carrefour de la psychothérapie et de la pharmacothérapie. Cette approche paraît innovante, mais ses fondations reposent en réalité, comme nous l'avons vu, sur les nombreux essais cliniques menés quelques décennies plus tôt. Une revue systématique [105], publiée en 2016, sur les études pré-prohibition a ainsi relevé 11 études portant spécifiquement sur le traitement des

---

<sup>13</sup> L'équivalence maintes fois observée des résultats entre les différentes thérapies [93], notamment pour la dépression [94,95], suggère d'ailleurs que la présence de facteurs communs (*common factors*) importe plus que la théorie sous-jacente [96]. Nous verrons que certains de ces facteurs se retrouvent précisément exacerbés dans la thérapie assistée par un psychédélique.

<sup>14</sup> La controverse est ancienne, avec l'implication de potentiels conflits d'intérêt qui viendraient compromettre les conclusions scientifiques [100], les études rapportant des résultats positifs étant plus susceptibles d'être publiées [101].

<sup>15</sup> Les études concernant l'ayahuasca proviennent du Brésil où il est légal pour un usage rituel. Étant donné cette dimension culturelle et le fait que ce breuvage contient un dosage précis d'autres substances (des inhibiteurs de la monoamine oxydase (iMAO) diminuant la dégradation de la DMT [10]), l'ayahuasca sera probablement destinée à être rapidement supplantée par la psilocybine dans la littérature empirique.

épisodes dépressifs<sup>16</sup>, avec une amélioration pour 101 patients sur un groupe clinique composé de 137 patients (soit une amélioration dans 73,7 % des cas). Les auteurs évoquent le caractère remarquable de ces résultats tout en soulignant les faiblesses méthodologiques de ces premières études dont les résultats pourraient avoir été majorés par différents biais.

La première étude moderne menée sur l'effet de la psilocybine pour la dépression résistante au traitement a été publiée, en 2016, par l'équipe de Robin Carhart-Harris de l'Imperial College de Londres [107]. Il s'agit d'une étude sans groupe contrôle. Douze patients (six hommes et six femmes) ont été sélectionnés après un entretien médical et leur état dépressif a été évalué à l'aide de plusieurs questionnaires (dont le *16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms* [QIDS] et le *Beck Depression Inventory* [BDI]). Neuf des douze patients présentaient un état dépressif qualifié de sévère à très sévère (score BDI  $\geq$  30) et tous, hormis un patient, avaient au préalable essayé au moins une psychothérapie et deux traitements médicamenteux sans résultats positifs notables.

Durant cette étude, les douze patients ont d'abord reçu une faible dose de psilocybine (10 mg), puis une dose plus élevée (25 mg) une semaine plus tard. Ces deux prises ont été proposées avec un soutien psychologique préalable d'environ quatre heures, qui comprend une anamnèse approfondie ainsi qu'une préparation aux conditions de l'expérience et aux effets de la psilocybine. Durant cette phase préliminaire, et pendant l'expérience elle-même, une attitude de « lâcher prise » est préconisée, notamment pour juguler l'anxiété du patient. Cette phase préalable paraît essentielle si l'on se réfère aux études antérieures [17] et souligne l'importance de l'état émotionnel du sujet et ses attentes, ainsi que le rôle du cadre et de l'environnement lors de la prise – le *(mind)set and setting* – du fait de leur influence sur l'action de la substance sur le plan subjectif [108,109].

---

<sup>16</sup> Sur un total de 21 études portant sur les troubles de l'humeur unipolaires. Il s'agit des études qui rapportent des données quantitatives exploitables, il en existe d'autres aux méthodologies diverses, voir : [106]. Notons que ces études utilisaient en grande majorité le LSD, délaissé aujourd'hui au profit d'une psilocybine moins stigmatisée, et adoptaient souvent une approche consistant en des doses successives et moins fortes.

Le soutien psychologique est également au premier plan directement après la prise (les effets durent environ 6h) et après les séances (deux entretiens de suivi, un jour puis une semaine après la prise). La prise de psilocybine se fait en présence de deux psychiatres ou d'un psychologue et d'un assistant, dont au moins l'un des deux est du même genre que le patient [17]. Ce dernier est accompagné aux toilettes si nécessaire et n'est jamais laissé seul. Ces éléments visent à favoriser le sentiment de sécurité du patient dans le contexte de l'état modifié de conscience induit par la psilocybine. Après la prise, le patient s'allonge confortablement et porte un masque occultant la vision, tandis qu'une musique destinée à faciliter l'associativité et l'expression émotionnelles est diffusée dans un casque audio ou une enceinte [110].

Les symptômes dépressifs, comparés aux scores de base, ont été très significativement réduits lors des bilans effectués une semaine (BDI : -25 ; QIDS : -11,8 ;  $p = 0,002$  pour les deux échelles ;  $g$  de Hedges = 3,2 et 3,1) et trois mois après la prise (BDI : -18,5 ; QIDS : -9,2 ;  $p = 0,002$  et 0,003 ;  $g$  de Hedges = 2 pour les deux échelles). Les réactions indésirables se sont limitées à une anxiété passagère présente pendant la séance ( $n=10$ ) ainsi qu'un état de confusion mentale temporaire ( $n=9$ ), une migraine passagère ( $n=4$ ), un sentiment de nausée au début de l'expérience ( $n=3$ ) et un vécu paranoïde à l'acmé de la séance ( $n=2$ ). Les patients étaient vus le lendemain des séances à haute dose pour un entretien et une analyse par imagerie cérébrale (IRMf)<sup>17</sup>.

Afin d'améliorer la puissance statistique de ces analyses, une deuxième étude incluant huit autres patients a été réalisée par la même équipe et évaluait les résultats thérapeutiques six mois après la prise de psilocybine [111]. Sur les vingt patients composant ces deux études, quinze d'entre eux témoignaient toujours d'une réduction de leurs symptômes dépressifs six mois plus tard ( $p < 0,001$ ,  $g$  de Hedges = 1,4). Parmi ceux-ci, sept patients rapportaient une

---

<sup>17</sup> Les données relevant de l'imagerie cérébrale sont rapportées dans la quatrième partie de ce travail portant sur l'analyse des processus neuropsychodynamiques en jeu dans l'expérience psychédélique.

réduction significative de leur symptomatologie (au moins 50%) et six patients correspondaient à un état de rémission sur le plan des troubles dépressifs. À noter que trois patients avaient rapporté des effets perceptifs limités, voire même inexistants, lors de la prise et n'ont pas présenté ensuite de changement de leur état dépressif, ce qui souligne la variabilité interindividuelle des réponses à la dose utilisée mais aussi l'importance du vécu subjectif durant l'expérience dans son devenir thérapeutique [112]. Le questionnaire *11-Dimension Altered States of Consciousness* (11D-ASC) [113] évaluait à cet égard le vécu phénoménologique suite à la prise de psilocybine et sa relation avec les effets thérapeutiques. Il apparaît ainsi que des scores plus élevés relevant des « expériences mystiques »<sup>18</sup> étaient corrélés à une diminution des symptômes de dépression cinq semaines après le traitement ( $r = -0.57, p = 0.01$ ), confirmant ainsi les résultats d'études antérieures [114].

Une autre étude utilisant la psilocybine dans le cadre des troubles dépressifs majeurs – cette fois dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé – a été publiée dernièrement par Davis *et al.* [115] du *Center for Psychedelic and Consciousness Research* de l'université John-Hopkins. Vingt-sept patients étaient séparés aléatoirement en deux groupes : traitement immédiat ( $n=13$ )<sup>19</sup>, ou traitement après un délai de huit semaines ( $n=12$ ). Les résultats, évalués par le biais de la *GRID-Hamilton Depression Scale*<sup>20</sup>, sont les suivants : score moyen de 22,8 au départ pour les deux groupes, homogènes, puis de 8 une semaine après la prise ( $p < 0,001$  ;  $d$  de Cohen = 2,2) et de 8,5 un mois après ( $p < 0,001$ ,  $d$  de Cohen = 2,6) pour les patients ayant bénéficié du traitement immédiat. Le groupe contrôle (en attente de traitement), qui répondait aux questionnaires aux mêmes moments, n'a observé aucun effet bénéfique avec des scores moyens à une semaine de 23,8 et de 23,5 à un mois, et cela malgré un soutien

---

<sup>18</sup> Mesurées dans l'étude par trois facteurs parmi les 11 du questionnaire : sentiment d'unité, expérience spirituelle et état de béatitude.

<sup>19</sup> Deux patients appartenant à ce groupe ont finalement renoncé à poursuivre l'étude en raison d'une anxiété trop importante, l'un avant la première prise et l'autre avant la prise à haute dose.

<sup>20</sup> Les différents niveaux de cette échelle sont les suivants : 0-7 : pas de dépression ; 8-16 : dépression légère ; 17-23 : dépression modérée ;  $\geq 24$  : dépression sévère.

psychologique auprès des patients de ce groupe pendant le délai d'attente. Passé ce délai et une fois que ce second groupe bénéficiait également du traitement, au total 71% des patients (n=17) montraient une réponse significative un mois après, et la moitié (n=13) étaient considérés en rémission.

Les autres études portant sur la psychothérapie de la dépression assistée par psychédéliques ont utilisé l'ayahuasca. La première de ces études, publiée en 2015 par Osório *et al.* [116], portait sur six patients souffrant d'un trouble dépressif majeur avec un score moyen de 17,56 à la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) et de 23,5 à la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Les résultats obtenus ont montré une diminution significative des symptômes dépressifs 7 et 21 jours après la prise (scores moyens HAM-D et MADRS de 6 à 21 jours ;  $p = 0,002$ ). Sur le plan des effets iatrogènes, des vomissements – fréquents lors de la prise d'ayahuasca – ont été rapportés pour la moitié des participants, de même qu'une anxiété passagère. Cette étude a été reproduite par la même équipe [117] avec 17 patients et mena à des résultats similaires sur le plan de la réduction des symptômes dépressifs évalués 7 et 21 jours plus tard (scores HAM-D moyens de 19,24 au départ et de 7,56 à 21 jours ;  $p < 0,001$  ; taille d'effet = 1,83).

Une dernière étude, randomisée cette fois, a été réalisée par Palhano-Fontes *et al.* [118] auprès de 29 patients ayant reçu de l'ayahuasca (n=14) ou un placebo (n=15). Une semaine après la prise de substance, la réponse clinique était significative : 64% avec le psychédélique contre 27% pour le groupe contrôle<sup>21</sup> ( $p = 0,04$ ,  $d$  de Cohen = 1,49), avec une réduction ou une disparition des idées suicidaires [119]. Sur le plan phénoménologique, le *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ ; [120]<sup>22</sup>) a mis en évidence une corrélation entre le facteur « transcendance de l'espace et du temps » et la diminution des symptômes dépressifs,

---

<sup>21</sup> Le taux anormalement élevé pour le groupe contrôle est expliqué dans l'étude par le faible niveau socio-économique des participants, qui ont pu vivre pendant l'essai clinique dans un environnement écarté de leurs conditions de vie difficiles habituelles.

<sup>22</sup> Ce questionnaire est composé de quatre facteurs : sentiment noétique, humeur positive, transcendance de l'espace et du temps et ineffabilité.



une semaine plus tard, au sein du groupe de patients ayant pris l'ayahuasca ( $r = -0.84$ ,  $p = 0.009$ ).

Ces données préliminaires suggèrent, dans la continuité d'autres études en contexte non clinique [121–123], une efficacité rapide et significative sur le plan des symptômes dépressifs avec une seule dose de psilocybine ou d'ayahuasca, quand celle-ci est prise dans un contexte approprié, comme en témoignent les tailles d'effets obtenues particulièrement élevées<sup>23</sup>. Ces essais cliniques, au nombre restreint, présentent cependant des limitations. Il s'agissait d'études de faisabilité qui correspondent à la première phase dans la mise en œuvre d'un nouveau traitement. Le faible nombre de patients limite de fait le caractère généralisable des résultats qui attendent d'être confirmés par des études de phase 2. L'absence de groupe contrôle dans la majorité des études rend délicate la prise en compte de l'effet placebo<sup>24</sup> [125], sachant néanmoins que la condition expérimentale en double aveugle est difficile à maintenir étant donné l'intensité des effets psychoactifs [126]. À cet égard, les patients ayant accepté de participer à ces études ont pu être sujets à un biais favorable concernant l'effet des psychédéliques [127]. Nous allons à présent aborder l'aspect subjectif de l'expérience plus en détail afin d'aller au-delà de la question de l'efficacité thérapeutique. En effet, malgré les biais potentiels qui peuvent découler des récits à la première personne, ceux-ci sont essentiels pour explorer les composantes à l'œuvre dans les effets thérapeutiques [128], en particulier ceux des psychédéliques étant donné le rôle crucial des facteurs psychologiques en ce domaine<sup>25</sup>.

---

<sup>23</sup> À titre de comparaison, les antidépresseurs affichent généralement des tailles d'effet autour de 0,30 [101].

<sup>24</sup> De plus, le groupe contrôle présent dans l'étude de Davis *et al.* [115] ne prenait pas de placebo, ce qui empêchait l'évaluation de ce facteur potentiel. Toutefois, la question du rapport entre effet placebo et psychédéliques est complexe puisque certains mécanismes subsumés sous l'appellation placebo, comme la relation thérapeutique, les attentes du patient, le sens que celui-ci donne à ses symptômes et qu'il trouve à travers le traitement, sont précisément au cœur de la psychothérapie assistée par psychédéliques (voir [124] sur cette question).

<sup>25</sup> Il est important d'avoir à l'esprit que les questionnaires ne donnent à voir qu'une apparence d'objectivité qui lisse le vécu subjectif. Les validations empiriques n'empêchent pas la possibilité d'amalgames plus ou moins arbitraires, les mots ayant toujours une part de sens idiosyncrasique. Cette question est d'autant plus cruciale (et pourtant peu évoquée) que les expériences d'altération de la conscience sont souvent difficilement dicibles. Les questionnaires sont ainsi le produit de deux déformations successives (auxquelles on pourrait ajouter aussi les potentiels biais comme la réponse en fonction des attentes de l'expérimentateur) : l'une par le caractère générique et projectif de ces outils, tant pour les questions que pour les réponses en échelle de Likert [129] ;

### 3. Phénoménologie et effets psychologiques associés aux psychédéliques

Watts et ses collaborateurs [130] ont réalisé une étude phénoménologique auprès des vingt patients de l'étude de Carhart-Harris *et al.* [111]. Il s'agit de la seule étude qualitative concernant la prise d'un psychédélique dans le contexte d'épisodes dépressifs majeurs. Elle met en évidence des récurrences dans le vécu des sujets au-delà de leur caractère idiosyncrasique. Ce fut également le cas pour les études portant sur la prise en charge de la dépression et l'anxiété en contexte de fin de vie [131–133] ou dans de nombreux récits d'expériences avec l'ayahuasca [122,134]. L'analyse thématique du discours des patients fait émerger trois thèmes principaux : l'évolution d'un sentiment de « déconnexion » (par rapport à soi-même, aux autres et à l'environnement) à un sentiment de « connexion » ; le passage d'un évitement des émotions douloureuses à leur acceptation ; la comparaison entre la thérapie par la psilocybine et les thérapies classiques [130]. Ces trois thèmes dépendent intimement de la nature de l'expérience mystique, des aspects émotionnels et autobiographiques de l'expérience psychédélique dans son ensemble, et enfin du cadre thérapeutique lors de la prise, ces éléments étant fréquemment associés au vécu de changement des patients lors des essais cliniques utilisant les psychédéliques [135].

Plusieurs patients décrivent leur vécu de la dépression avec l'image d'un « ordinateur court-circuité », ou d'une « prison mentale », associée à des ruminations incessantes et persécutantes. Ces dernières s'accompagnent d'un sentiment d'isolement et d'une perte de plaisir habituellement associé aux activités quotidiennes. Après la prise de psychédéliques, une soudaine amélioration du vécu est rapportée pendant et après la prise, menant à un sentiment d'ouverture et de libération. Les métaphores utilisées sont celles d'un

---

l'autre par la trahison inhérente au langage lui-même. L'exploration phénoménologique est donc une tentative de revenir à cette subjectivité première, essentielle dans une perspective clinique, mais qui requiert toutefois plus de temps que l'approche par questionnaires et se prête *a priori* moins à la généralisation et la reproductibilité.

« redémarrage », d'une « défragmentation » (un patient décrit par exemple la visualisation de « blocs » se remettant en place) ou d'une « levée de brouillard ». Cette « expansion » de conscience s'accompagne parfois de perceptions sensorielles exacerbées, même après la fin de la séance, et du sentiment pour certains de percevoir les choses « comme pour la première fois ».

Le thème de la « reconnexion » à soi, le plus fréquent, se traduit par un sens renouvelé ou inédit de la perception de soi et une forme originale d'auto-compassion. Un patient explique ainsi avoir rencontré un « être » pendant son expérience, avec l'intuition profonde qu'il s'agissait de lui-même, s'adressant à lui d'une manière dont il gardait un « sentiment de compassion jamais vécue auparavant » ([130] p.12). La sensation de retrouver sa personnalité ainsi qu'un intérêt renouvelé pour les loisirs et les relations sociales sont également fréquents. Cela s'accompagne parfois de la découverte d'un « nouveau moi » et de manières d'être inédites, grâce à des *insights* qui donnent l'impression de voir les choses « telles qu'elles sont », sans filtre ni œillères. Ces « révélations » émergent pour certains par l'intermédiaire de « voix externes », ou d'un « guide » [131] d'un « mentor »<sup>26</sup>.

Des changements de personnalité peuvent aussi se manifester après un ressenti intense incitant, par exemple, telle patiente à abandonner de mauvaises habitudes alimentaires, ou tel autre un intérêt pour la pornographie désormais perçue comme « dégradante et malsaine ». Ces éléments confirment les études antérieures qui mettent en évidence une efficacité prononcée et rapide des psychédéliques pour les addictions [56,136] et qui soulignent aussi les changements apportés aux « priorités de la vie » [132] et aux « valeurs fondamentales » [133]. Ces caractéristiques se retrouvent dans les études quantitatives portant sur les changements de personnalité induits par la prise de psychédélique, attestant d'une variation

---

<sup>26</sup> L'évocation de « leçons » et la présence de ces guides ne sont pas sans rappeler la manière dont les chamans perçoivent les plantes psychoactives elles-mêmes comme des guides dotés parfois d'une personnalité propre [33].

positive des traits « conscience » et « ouverture » tels que mesurés par le *Big 5* [137,138] et d'une diminution des opinions politiques autoritaristes [139].

L'expérience psychédélique engendre également des vécus de transcendance du moi, initiés par ce que certains décrivent comme une « perspective plus large », entraînant une compréhension plus empathique de soi et des autres (« J'ai senti que je laissais de côté la colère et le ressentiment que j'avais envers mes parents (...) Je les voyais alors davantage comme des êtres humains imparfaits qui avaient fait du mieux qu'ils pouvaient », ([130], p.11)) et de problématiques plus globales (certains affirment ainsi avoir eu des prises de conscience à propos de la crise des réfugiés, ce qui ne les intéressait guère auparavant ; ([130], p.15)).

Ce vécu de transcendance a pour point culminant une « unité avec le tout » et une « dissolution du moi » [140]. Celle-ci engendre souvent une forte angoisse qui laisse ensuite la place à un sentiment d'extase océanique (« j'étais celui qui demandais d'être aimé et qui donnais de l'amour, je nageais dans la mer et la mer était moi » ; ([130], p.16)). Ce sentiment d'unité se traduit souvent par une profonde affinité avec le monde naturel qui se manifeste parfois comme une expérience nouvelle pour le sujet (« avant j'appréciais la nature, maintenant je me sens comme faisant partie d'elle » ; ([130], p.15)). Certains rapportent aussi la rencontre d'un « archétype divin » [141], d'« entités omnipotentes » et la perception de « l'amour » comme une « force universelle »<sup>27</sup>. Ces phénomènes semblent constituer le cœur de l'expérience mystique<sup>28</sup> qui peut émerger lors d'une prise de psychédélique. On remarquera que ce type d'expérience peut aussi se produire dans d'autres contextes et indépendamment d'une prise de substance [141,142]. Les dimensions qualitatives sont relativement similaires dans les deux cas, à la différence près que la prise de substance semble

---

<sup>27</sup> Voir Michael Pollan ([41], p.84-85), qui rapporte aussi sa propre expérience de cette « platitude si profondément ressentie » ([41], p.286).

<sup>28</sup> Un des critères de définition, l'« ineffabilité » [120], constitue une difficulté qui complique l'appréhension scientifique de ce vécu subjectif.

catalyser la composante spirituelle et positive de l'expérience [143], ce qui souligne une nouvelle fois l'influence du cadre.

L'expérience est par ailleurs souvent décrite comme l'une des plus significatives de la vie des patients, comparable, par exemple, à la naissance d'un premier enfant [144]. Elle se traduit par un sentiment « noétique » tel que le décrivait William James [145] : le sujet a le sentiment intense d'avoir accès à une « réalité ultime », des phénomènes « plus réels que le réel » et des connaissances infinies, alors même qu'il a conscience d'être sous l'influence d'une substance hallucinatoire [146]. Cette impression d'accéder à une autre réalité émerge dans d'autres expériences exceptionnelles [147], en particulier les expériences de mort imminente (EMI) [148]<sup>29</sup> dans lesquelles on trouve des récits analogues de l'ordre d'un vécu de renaissance psychique<sup>30</sup>.

Si la période dépressive est marquée par l'érosion, l'indifférence, l'évitement et la répression émotionnelle, le vécu psychédélique est donc caractérisé par des émotions intenses, profondes et labiles dont découle un vécu cathartique. Deux patients de l'étude de Watts *et al.* [130], dont les résultats thérapeutiques ont été moins prononcés, décrivent néanmoins n'avoir pas réellement réussi à se « laisser aller » (« c'est comme si vous étiez dans une voiture qui fonce vers un précipice et vous devez essayer de vous retenir de tourner le volant » ; ([130], p.19)). Une certaine malléabilité psychique [152] ainsi qu'une capacité à tolérer l'incertitude [153] apparaissent donc nécessaire pour vivre pleinement cette expérience, ce que favorise le soutien psychologique. Il s'agit en effet selon les patients d'une variable essentielle qui peut distinguer l'expérience thérapeutique et cathartique du *bad trip* [130,152]. La reviviscence, et l'intégration, de souvenirs traumatiques apparaissent également essentiels lors des sessions.

---

<sup>29</sup> Cette similarité n'est pas étonnante si l'on considère que les EMI pourraient être en partie la conséquence d'une synthèse endogène de DMT en situation de stress extrême [149], DMT que l'on considère désormais comme un neurotransmetteur qui pourrait avoir également un rôle essentiel dans l'activité onirique [11], autre phénomène présentant des similarités avec les expériences psychédéliques [150].

<sup>30</sup> Voir Stanislav Grof [151] pour une description et une analyse de ce thème dans le cadre des premières expérimentations avec le LSD.

Cela se manifeste par le rappel d'une scène en particulier – qui n'est d'ailleurs pas toujours celle que le patient considérerait comme étant déterminante – ou sous la forme de fragments sensoriels, comme les « pièces d'un puzzle » qui s'assembleront dans l'après-coup de l'expérience. Les mécanismes de défenses consécutifs à ces vécus traumatiques semblent alors devenir plus labiles et les dimensions symboliques de certaines expressions somatiques deviennent davantage intelligibles pour le sujet.

Le cadre thérapeutique apparaît à cet égard un élément central dans la mise en œuvre des thérapies assistées par psychédélique de nouvelle génération [130]<sup>31</sup>. Le cadre de l'essai clinique établit en effet un climat de sécurité, de confiance et d'ouverture à l'expérience qui permet d'accompagner dans de bonnes conditions l'élaboration de ces éléments traumatiques [109,154]. Certains patients décrivent à l'issue des séances un lien thérapeutique intense qui émane de l'impression d'avoir traversé avec le thérapeute quelque chose d'essentiel. Cependant, de manière générale, Watts *et al.* notent que les participants évoquent peu le rapport au clinicien, et mentionnent plutôt ce qu'ils ont compris par eux-mêmes (« c'est presque comme si, en avalant les gélules, vous preniez aussi en vous votre propre psychothérapeute », ([130] p.32). De fait, le rôle du thérapeute demeure limité durant l'expérience elle-même et il est d'ailleurs davantage considéré comme un « facilitateur » de l'exploration intrapsychique favorisée par le psychédélique [17]. Une réassurance empathique, associée même parfois au toucher (tenir la main du patient par exemple), apparaît alors essentielle afin de contenir les mouvements de régression induits par l'expérience [155].

À ce titre, l'histoire des essais cliniques menés en France est éclairante quant aux effets des psychédéliques lorsque ces éléments du cadre ne sont pas suffisamment pris en compte. L'historienne Zoé Dubus [45] évoque d'ailleurs une « exception française » vis-à-vis

---

<sup>31</sup> Rappelons qu'il s'agit de patients considérés comme « résistants » aux traitements habituels. À ce propos, les patients suivis font état de difficultés lors de leur prise en charge antérieure, notamment sur le plan de l'alliance thérapeutique, de la prise en compte de leur vécu traumatique et plus largement du cadre médical décrit comme étant rigide et centré sur la prescription médicamenteuse. Seuls deux patients ont rapporté une expérience psychothérapeutique positive dans le cadre d'un suivi psychodynamique.

de la mise en place du cadre thérapeutique. Ainsi, Jean Delay, avec son interne Philippe Benda, mènent en 1958, à l'hôpital Sainte Anne, une étude avec le LSD auprès de 75 patientes souffrant de « névrose d'abandon » [156]. Malgré leur connaissance des travaux relatifs au *set & setting*, aucune des conditions nécessaires n'est mise en place : la luminosité est trop vive, « des personnes entrent et sortent de la pièce et posent même des questions aux patientes », et « bien que les chercheurs constatent que la solitude perturbe les sujets, celles-ci pouvaient être laissées seules pendant toute la durée de l'expérience » ([45], p.6). Henri Ey [157] décrit plus tard comment « les sujets de Delay et Benda étaient comme saturés d'angoisse et faisaient peu allusion à l'état d'euphorie » ([157] p.568), se plaignant de la distance affective des psychiatres (« vous étiez là sans bouger, sans un geste humain », ([157], p.194). Par exemple, ces derniers semblaient considérer le besoin de contact physique de certaines patientes comme des « pantomimes érotiques » et se cantonnaient donc à la position classique de neutralité bienveillante [45]. Il n'y avait pas non plus de séance de reprise afin de favoriser l'intégration du vécu psychédélique, ce qui souligne la nécessité que cette expérience s'intègre dans un cadre psychothérapeutique global et ne se réduise pas uniquement à sa dimension pharmacologique. De fait, dans l'étude princeps de Carhart-Harris et al. [107], les symptômes de dépression sont réapparus chez certains patients six mois après le traitement [130], justifiant alors le désir d'un suivi psychologique plus soutenu et menant la quasi-totalité des patients à souhaiter réitérer cette expérience s'ils en avaient l'occasion<sup>32</sup>.

#### **4. Les psychédéliques entre neurosciences et psychanalyse**

---

<sup>32</sup> Dans une étude de Belser *et al.* [131] sur des patients atteints d'un cancer, un seul, le plus jeune (21 ans), ne désirait pas une nouvelle prise de psychédélique. Sa justification illustre la raison pour laquelle ceux-ci ne créent pas de dépendance psychologique : « Il y a beaucoup de choses à apprendre de cette expérience, mais est-ce qu'apprendre est amusant ? Ce n'est pas si marrant que ça, surtout quand tu dois te confronter à des choses difficiles. Tu commences à assembler tout ça, et à la fin tu es une meilleure personne parce que tu en sais plus. Mais l'expérience elle-même n'est pas marrante, c'est une expérience difficile. C'est comme étudier, c'est comme aller à l'école... C'est difficile. » ([131], p.24).

Nous souhaiterions à présent proposer quelques éléments de réflexion concernant la manière de rendre intelligible les états extrêmes de la subjectivité qui découlent des psychédéliques, à la rencontre des modèles des neurosciences cognitives et de la psychanalyse<sup>33</sup>. Il s'agit ainsi de développer les ferments d'une approche neuropsychanalytique des psychédéliques permettant d'articuler les plans neurobiologiques et phénoménologiques.

Dans cette perspective, Carhart-Harris et Friston [160] s'appuient sur la distinction opérée initialement par Freud [161] entre processus primaires et processus secondaires, dont découlent des degrés différents d'associativité, de représentation et d'énergie libre<sup>34</sup> sur le plan du fonctionnement intrapsychique. L'action des psychédéliques s'inscrirait alors dans une forme de régression aux processus primaires menant à un fonctionnement du cerveau sur un mode plus entropique, ce que Carhart-Harris nomme le « cerveau entropique » [164,165]. Les psychédéliques inhiberaient ainsi les processus secondaires, ce qui induirait une augmentation de l'énergie libre et une hausse de l'entropie du cerveau associée à une élévation de sa connectivité fonctionnelle globale [166]. Il en découlerait l'émergence d'éléments psychiques inconscients, comme dans un rêve, ainsi que l'expression d'affects et de souvenirs de nature traumatique [160,167]. Ce fonctionnement psychique relèverait également du registre de l'abréaction tel que décrit initialement par Freud et qui correspond à la brusque libération des affects liés au souvenir d'un événement traumatique [168]. Freud [169] décrit ainsi, dès 1895, la manière dont l'intégration de souvenirs traumatiques pourrait se faire par l'intermédiaire d'une nouvelle série associative qui favorise la symbolisation [170,171].

---

<sup>33</sup> Nous reprendrons ici l'approche développée habituellement en neuropsychanalyse qui consiste à aborder la question des rapports entre conscience et cerveau, relation fort complexe et encore mal comprise, selon le prisme du monisme à double aspect [158,159].

<sup>34</sup> Concept que Freud tire des travaux du physicien Helmholtz et qui fut développé en neurosciences par Friston [162]. Il est étroitement en lien avec les modèles du « cerveau bayésien » et du « codage prédictif hiérarchique » (voir : [163]).



Carhart-Harris et Friston [172] considèrent plus précisément dans leur dernier modèle – *Relaxed Beliefs Under Psychedelics* (REBUS) – que les psychédéliques auraient une action sur le fonctionnement des structures corticales supérieures, qui opèrent habituellement un codage prédictif visant à réduire la quantité d’erreurs entre les informations provenant de l’extérieur et les prédictions internes. Lorsque subsiste un écart entre réalité interne et réalité externe, il en résulte une augmentation de l’énergie libre sur le plan cortical qui se traduirait par un vécu subjectif de surprise. Cet état d’altération du fonctionnement mental favoriserait la déconstruction de certaines « prédictions » habituelles chez le sujet dépressif, prenant par exemple la forme de ruminations incessantes et de comportements compulsifs [173]. Ce processus serait favorisé par le fait que les psychédéliques induiraient également, sur le plan neurobiologique, une augmentation de la neurogénèse et de la plasticité cérébrale, ce qui viendrait en contrepoint de l’atrophie neuronale qui caractérise la dépression au niveau du cortex préfrontal [174].

Selon ce modèle, la dissolution du moi et l’expérience mystique seraient donc un vécu subjectif associé à une entropie élevée, offrant ainsi une hypothèse originale concernant les soubassements neurobiologiques du sentiment océanique décrit par Freud [175]. Ce dernier considérerait ce sentiment comme la conséquence d’une régression au narcissisme primaire, caractérisé par une indifférenciation entre le moi et le monde environnant<sup>35</sup>. Les travaux en neurosciences mettent en évidence des éléments neurobiologiques qui pourraient constituer des corrélats de ce vécu subjectif, en particulier : une altération de la connectivité fonctionnelle au niveau du claustrum, noyau sous-cortical qui entretient des connexions réciproques avec l’ensemble du cortex cérébral [177] ; une déconnexion du système de saillance (lié à la perception d’un « soi incarné ») ; une augmentation de la connectivité fonctionnelle au niveau de la jonction temporo-pariétale et du cortex insulaire bilatéral

---

<sup>35</sup> La vie intra-utérine serait le modèle originel d’une telle indifférenciation. Pour une discussion critique de cette conception freudienne, voir [176].

(régions liées à la différenciation soi-environnement, à l'orientation dans l'espace et aux expériences de sortie de corps) ; et un découplage entre le réseau du mode par défaut et les structures hippocampiques et para-hippocampiques des lobes temporaux médians [140].

Fischman [178] suppose que ces altérations, en particulier des structures corticales supérieures, auraient une influence sur le fonctionnement psychique en rendant les frontières du Moi plus poreuses, et favoriseraient la diminution des mécanismes de défenses. Hendricks [179] insiste également sur le vécu d'émerveillement (*awe*) qui caractérise cet état fréquemment associé à la perception cognitive d'un « soi réduit » (*small self*), ce qui induirait une transformation plus globale de la personnalité et du rapport à l'environnement, notamment sur le plan des relations d'objet<sup>36</sup>. Ces réflexions prolongent d'ailleurs l'idée de Freud [182] selon laquelle l'un des buts de la thérapie analytique est de « faire advenir du moi là où était du ça ». Dans l'expérience mystique, le moi disparaît pour devenir en quelque sorte un « moi-ça » sans limites, ce qui favoriserait le processus de symbolisation et ses effets thérapeutiques.

Ces différents éléments évoquent un ensemble de processus thérapeutiques que l'on retrouve également dans l'ensemble des psychothérapies mais qui seraient exacerbés par les psychédéliques. À ce propos, Jonathan Shedler [183] relève que les facteurs agissants dans le processus thérapeutique ne sont pas forcément ceux présumés par leur modèle théorique [184]. Shedler identifie plus précisément sept facteurs caractéristiques de la psychothérapie psychodynamique qui recourent les facteurs communs identifiés dans d'autres thérapies [96], et dont la présence et la qualité médatiseraient l'amélioration de l'état du patient. Ces facteurs sont les suivants : (1) focalisation sur l'affect et l'expression des émotions, (2) exploration des

---

<sup>36</sup> On retrouve ainsi fréquemment dans les récits la métaphore de la prise de hauteur (« comme sur *Google Earth*, j'avais dézoomé » [130], p.16). Notons par ailleurs à l'appui de ce facteur explicatif, que les voyages dans l'espace, qui pourraient s'apparenter à un « dézoom » littéral, ont été associés à un phénomène récurrent chez les astronautes : l'effet « vue d'ensemble » (*the overview effect* [180]). L'expérience de voir notre planète depuis l'espace, qui fait également appel à l'émerveillement, produit un changement cognitif, de perception de soi, de la planète, de l'humanité et son futur, avec une notion de transcendance et une forte signification personnelle [181].

pensées et des sensations désagréables qui sont habituellement l'objet d'un évitement, (3) identification de thèmes et de schémas récurrents dans le fonctionnement psychique, (4) échanges concernant les expériences passées, (5) focalisation sur les relations interpersonnelles, (6) accent mis sur la relation thérapeutique et (7) exploration de la vie psychique inconsciente et fantasmatique.

Ces facteurs sont habituellement évoqués explicitement par les patients à la suite d'une prise de psychédélique [130,185–187]. Cela se traduit d'ailleurs par le fait que certains comparent la prise à « plusieurs années de psychothérapie en quelques heures » ([41], p.289). Plus étonnant encore, ces facteurs semblent se manifester spontanément, comme si l'expérience « allait là où il fallait aller » ([130], p.13) et n'apportait « pas forcément ce que vous voulez, mais ce dont vous avez besoin » ([41], p.441). Nous retrouvons ici la notion de « guide intérieur » prenant différentes formes métaphoriques durant l'expérience et semblant opérer comme une auto-représentation du processus symboligène. Le miroir originaire de l'intersubjectivité primaire et la « relation primaire en double » [188] qui caractérisent les premiers temps de la vie prendraient ainsi la forme de ce « guide » rencontré par les patients à la faveur de l'effacement du moi ordinaire<sup>37</sup>. Il ferait office d'intermédiaire, de médium, catalysant les processus de transformation psychique à travers une compassion infinie et une communication télépathique qui évoquent l'accordage affectif [193] et l'état de préoccupation maternelle primaire [194] caractérisant la relation mère-bébé.

Peut-être peut-on voir aussi dans ce processus relevant de la pulsion de vie une manifestation autopoïétique<sup>38</sup> qui favorise l'homéostasie interne de la psyché et donc la

---

<sup>37</sup> Guide que l'on retrouve à l'œuvre dans d'autres expériences exceptionnelles quand le moi ordinaire s'efface : par exemple le « moi vif » [189] qui caractérise certaines situations de danger mortel et les EMI, avec d'éventuelles « voix salvatrices » (voir par exemple le récit de Jill Bolte Taylor [190], qui offre aussi une perspective neuroscientifique sur la lutte entre pulsion de vie et pulsion de mort); ou « l'aidant intérieur » (*Inner Self Helper*) que l'on retrouve chez certaines personnes atteintes de troubles dissociatifs de l'identité [191], avec des manifestations surprenantes qui ne sont pas sans rappeler certaines prouesses des « somnambules » du Marquis de Puységur [192].

<sup>38</sup> L'autopoïèse, concept élaboré par les biologistes Maturana et Varela [195], peut se définir comme la propriété de tout système vivant à s'auto-produire lui-même - poïèse signifie en grec « création » - dans sa relation à

réduction de l'énergie libre selon Mark Solms [197]. Les psychédéliques induiraient ainsi une désorganisation transitoire qui provoquerait en retour une relance des processus de symbolisation, ou, si l'on reprend la métaphore réductrice mais néanmoins parlante d'un système informatique employée par certains patients, une « défragmentation » permettant la mise à jour et l'intégration des fichiers « compressés » et « bloqués » qui altèrent le fonctionnement d'un système d'exploitation. Cette articulation complexe entre tendance de la psyché à l'entropie (désorganisation) et à l'autopoïèse (organisation) fait d'ailleurs explicitement écho à la distinction opérée par Freud [198] entre pulsions de vie et pulsions de mort, ainsi qu'au principe du nirvana en tant que « tendance de l'appareil psychique à ramener à zéro ou du moins à réduire le plus possible en lui toute quantité d'excitation d'origine interne ou externe » ([168], p.331), tendance qui semble trouver sa résolution dans l'extase mystique à l'acmé de l'expérience psychédélique.

On est alors conduit à se questionner sur ce qui se joue à l'apogée de cette expérience, décrite par certains patients comme l'impression d'avoir accès à un monde « plus réel que le réel », à une « compréhension infinie » et une quantité « inimaginable d'informations » dont ne subsisteraient ensuite que quelques bribes [146]. À ce propos, les études d'imagerie cérébrale montrent que l'action des psychédéliques, bien que corrélée à une augmentation de la connectivité fonctionnelle globale [199], provoque paradoxalement une *baisse* générale du métabolisme cérébral, notamment dans les zones ordinairement impliquées lors de l'activité consciente [200,201], ce que le philosophe Bernardo Kastrup [202] interprète d'ailleurs comme une contradiction au sein du paradigme neurobiologique de la conscience. En effet, si l'on suppose que l'émergence de la conscience est le produit du cerveau, une baisse de son activité au niveau des corrélats neuronaux de la conscience [203] ne devrait-elle pas conduire à une diminution de l'intensité du vécu subjectif ? Or, « à la grande surprise de beaucoup »,

---

l'environnement par un « processus incessant de remplacement de ses composants », car il est « continuellement soumis à des perturbations externes, et constamment forcé de compenser ces perturbations » ([196], p.45).

note le neuroscientifique Christof Koch [204], l'inverse se produit durant l'expérience psychédélique caractérisée par sa richesse et son intensité et non un chaos subjectif<sup>39</sup>.

Ce paradoxe s'appréhende peut-être mieux si l'on considère, avec Wilfred Bion [206], que l'expérience de la conscience ordinaire s'inscrit dans une toile de fond bien plus vaste, voire même infinie, dont le travail du rêve serait l'émanation : « Freud dit qu'Aristote établit qu'un rêve est la manière dont un esprit travaille quand il est endormi : je dis que c'est la manière dont il travaille éveillé » ([206], p.43). L'activité onirique ne serait donc que la face émergée d'un travail de « rêverie » de la réalité bien plus profond, auquel les psychédéliques permettraient l'accès partiel et momentané. Ce fond du réel, inaccessible en soi, est désigné du terme de O par Bion<sup>40</sup> et apparaît comme le bain originaire à partir duquel le Moi est progressivement l'objet d'un travail de métabolisation. Les psychédéliques permettraient alors, par un « en moins » plutôt que par un « en plus », un accès à ce fond ineffable, en deçà du langage, qui favorise l'advenue du non subjectivé, du non-représenté, du non-pensé et du non-dit, donnant lieu ainsi à des remaniements symptomatiques tels qu'on peut le voir dans le cas de la dépression.

L'accès momentané à ce Réel en tant que retour aux origines psychiques participera alors de la relance des processus de symbolisation, nécessitant néanmoins un travail après-coup de « digestion » par l'« appareil à penser les pensées » [208] pour intégrer l'intensité du vécu induit par les psychédéliques. Il peut d'ailleurs en découler un sentiment de « trahison » de l'expérience tant les fourches caudines de la représentation secondaire et du langage peinent à en rendre compte. Pour produire des effets significatifs sur la psyché, il doit donc en subsister ce que Bion [209] appelle une « transformation en O », qui passe par l'expression émotionnelle et transforme des « pensées sauvages », au contraire de la « transformation en

---

<sup>39</sup> Ces questionnements soulignent également les difficultés posées par l'interprétation des résultats d'imagerie cérébrale [205], parfois contradictoires, et par l'utilisation polysémique de la notion d'activité cérébrale.

<sup>40</sup> Le concept « O » rejoint de nombreux systèmes philosophiques, notamment orientaux, et des notions comme l'Un, le Réel, l'*Unus Mundus*, etc. Il rappelle aussi la théorie de la « filtration » avancée par Bergson [207] ou Huxley [34], ce dernier parlant du « *Mind at Large* » et faisant du cerveau une « valve réductrice ».

K », (pour *knowledge*) qui opère par l'intellect et ne fonctionne qu'avec des « pensées déjà pensées ». On perçoit d'ailleurs chez certains patients la transition entre ces deux formes de transformations, dans la perte du ressenti de l'expérience, l'impression de ne plus pouvoir accéder à celle-ci que de manière intellectuelle, et le retour subséquent à certaines ruminations dépressives.

## **5. Psychédéliques et cadre thérapeutique**

Les transformations induites par l'expérience psychédélique, et son après-coup, interrogent également la nature et les propriétés du cadre au sein duquel celle-ci prend place. La thérapie assistée par les psychédéliques suppose en effet un cadre spécifique qui se distingue du cadre hospitalier traditionnel : une pièce confortable et décorée avec soin, une lumière tamisée, un fond musical ainsi qu'une implication accrue des cliniciens [17]. Rappelons que dans sa forme actuelle, la psychothérapie assistée par psychédélique, ou « psychothérapie augmentée » [54], consiste d'abord en une phase préliminaire (d'environ 4 à 8h selon les études), destinée à préparer le patient aux effets habituels de la substance et à établir une alliance thérapeutique dont l'importance est majeure [17]. Pour que l'expérience psychédélique produise des effets symboligènes, il est important que le patient se sente suffisamment à l'aise et en sécurité pour se laisser aller, en présence des thérapeutes, aux thèmes idiosyncrasiques qui pourront émerger durant la séance. Par ailleurs, la durée de celle-ci (entre 6 et 8h) nécessite une implication constante du thérapeute qui doit se manifester également sur le plan affectif [210].

L'expérience psychédélique suscite en effet un besoin de réassurance, inhérent aux régressions profondes qu'elle peut induire, allant parfois jusqu'à une demande de contact

physique avec le clinicien. Cela suppose de la part de celui-ci une attention soutenue à la dynamique transférentielle et une aptitude à développer sa « capacité négative » [209] face à une expérience qui confronte à l'inconnu et l'incertitude. Bien que le thérapeute intervienne peu pendant la séance elle-même, sa posture rappelle alors davantage la fonction contenante [194,208] que la neutralité bienveillante. Ce positionnement clinique évoque d'ailleurs la situation du bébé qui développe sa « capacité d'être seul » [211] au départ en présence de la mère, base sécurisante qui permet l'exploration de son vécu, ici essentiellement sur le plan intrapsychique. Il n'est pas sans rappeler non plus la technique dite « active » de Sándor Ferenczi [212] et son élève Michael Balint [213].

La prise de psychédélique invite donc à se dégager d'une position « verticale » à l'égard du patient et nécessite un ajustement du positionnement clinique, comme le soulignaient déjà les travaux de Jean Delay [156]. La psychopharmacothérapie psychédélique nécessite ainsi l'abandon de la position du « sujet supposé savoir » [214] et une implication accrue de la part du clinicien. Elle conduit également à faire évoluer de concert le rôle du patient qui devient davantage actif, favorisant l'appropriation des effets thérapeutiques. Le clinicien se doit aussi de posséder une connaissance approfondie des effets des psychédéliques, ce qui interroge la nécessité d'en avoir fait l'expérience personnelle [215] et questionne le rapport du psychiatre aux traitements qu'il prescrit. C'est d'ailleurs en partie cette éventuelle auto-expérimentation qui contribua, dans les années 60, à la mise au ban des recherches sur les psychédéliques [45].

Le rôle visiblement majeur et l'aspect spirituel de l'expérience mystique sont également à souligner [144]. Elle bouscule la psyché et peut aller jusqu'à produire une « rupture paradigmatique » [216], un changement radical de perspective sur le monde – habituel dans les expériences exceptionnelles [217] – qui souligne d'autant plus la nécessité d'un suivi thérapeutique élargi. À cet égard, l'ouverture à ces sujets semble plus aisée aux

États-Unis où l'on est plus enclin à intégrer dans les théories et les pratiques psychothérapeutiques des aspects spirituels. Les exemples de l'Angleterre et de la Suisse, pionnières dans la « réémergence de la médecine psychédélique » [218], montrent cependant que certaines réticences idéologiques peuvent être dépassées par une analyse rigoureuse et ouverte de ces substances. Ces dernières viennent en outre éclairer des questions scientifiques fondamentales sur l'origine et le fonctionnement de la conscience [219]. Stanislav Grof, un autre pionnier de la recherche sur les psychédéliques, prédisait d'ailleurs qu'ils « seront pour la psychiatrie ce que le microscope est à la biologie ou le télescope à l'astronomie », permettant « d'étudier des procédés essentiels qui, dans des conditions normales, ne peuvent être observés directement. » ([41], p.58).

À ce propos, il convient aussi de rappeler que, dans les années 60, la « thérapie psycholytique » (du grec *psukhê* et *luô* : « qui délie l'âme » ou « qui relâche l'esprit ») a tenté de contourner certaines résistances à l'égard des psychédéliques par l'utilisation de doses réduites (environ 1/4 d'une dose usuelle) et répétées, couplées à une thérapie psychodynamique qui exploitait l'intensification des affects, le relâchement des mécanismes de défense et l'apparition d'une imagerie symbolique provoqués par les effets de la substance [106]<sup>41</sup>. Une autre approche connaît actuellement aussi une popularité croissante, celle du microdosage, qui consiste à prendre à intervalles réguliers des doses sub-hallucinogènes (1/10<sup>e</sup> d'une dose usuelle environ) de psychédéliques [222,223]. Malgré la nécessité de recherches approfondies en conditions contrôlées pour évaluer l'impact de l'effet placebo [224], des études en population générale rapportent des effets positifs sur l'humeur [225], la cognition [226], la créativité [227] et les symptômes dépressifs [228]. Ces différents modèles thérapeutiques, dont les différences dépendent de la dose utilisée, interrogent la part des

---

<sup>41</sup> Cette thérapie n'est pas sans évoquer d'ailleurs les « extensions » de la psychanalyse comme le rêve éveillé [220], qui « ouvre un espace imaginaire dans lequel peuvent apparaître des strates plus ou moins profondes de l'expérience psychique » ([221], p.131), amenant parfois une régression à un temps pré-verbal qui favorise la symbolisation.



multiples facteurs – neurobiologiques, psychothérapeutiques, individuels, contextuels – impliqués dans les effets thérapeutiques, qui demeurent le sujet de nombreux questionnements et débats [229,230].

## 6. Conclusion et perspectives

Lester Grinspoon [6], alors psychiatre à Harvard, s'interrogeait ainsi, en 1980, dans la prestigieuse revue *Science* [231] : « Si, comme Freud l'avancait, les rêves sont la voie royale vers l'inconscient, est-il possible que les psychédéliques soient une autoroute vers l'inconscient ? ». Au regard des données présentées dans cette revue de littérature, cette question paraît toujours d'actualité et il est tentant d'y répondre par l'affirmative. Remarquons toutefois, en filant la métaphore, que le passage de la calèche royale du rêve au bolide psychédélique pourrait faire courir un risque d'accidents ! L'expérience psychédélique met en effet au jour – à jour pourrait-on dire également – des processus psychiques habituellement inhibés, ce qui nécessite une préparation et un cadre contenant. Les retombées thérapeutiques de cette expérience s'accompagnent également d'un caractère potentiellement déstabilisant. À ce titre, les cliniciens impliqués dans ces recherches avancent avec prudence et se gardent d'un enthousiasme démesuré, qui fut peut-être l'écueil de certains pionniers voyant dans ces molécules une forme de panacée universelle [41]. Ces précautions tiennent au processus scientifique lui-même mais ne sont peut-être pas si éloignées des mises en garde des chamans, pour lesquels l'entrée dans le « monde des esprits » ne s'effectue pas sans une préparation minutieuse ni une forme de respect envers la plante, à l'opposé de la trivialité qui a pu caractériser la prise de LSD [33].

Nous avons souligné dans cette revue de littérature le potentiel de ces substances psychédéliques quand elles sont utilisées dans un cadre rigoureux et sécurisé. À cet égard, bien

qu'aucun effet négatif majeur ou persistant n'ait été observé, la prise en compte de facteurs de risque – en particulier une possible vulnérabilité psychotique – reste d'importance cruciale pour la sélection des patients, de même que l'exploration des facteurs qui permettent une réponse optimale à ce traitement. Des études visant à confirmer la sécurité et le potentiel thérapeutique des psychédéliques sont en cours en dépit d'obstacles légaux et financiers, qui témoignent encore aujourd'hui de certains aprioris concernant l'usage de ces substances.

Dans le champ plus spécifique de la dépression, et face à l'essor dans les pays industrialisés de cette pathologie, notamment dans ses formes résistantes, la recherche de nouvelles thérapies paraît nécessaire. À ce titre, malgré le nombre restreint d'études, les psychédéliques ont montré des résultats très encourageants qui confortent les essais initiaux. Les essais cliniques modernes sur la psychothérapie de la dépression majeure assistée par la psilocybine ou l'ayahuasca présentés dans cette revue de littérature témoignent ainsi d'effets positifs, immédiats et prononcés, qui vont parfois au-delà de la diminution ou la disparition des symptômes dépressifs. Des transformations de la personnalité sont ainsi rapportées par certains patients plusieurs mois après la prise de psychédélique. Toutefois, la diminution relative des effets positifs observée six mois après chez certains patients, voire parfois leur disparition, suggère la nécessité, ressentie par les patients eux-mêmes, d'intégrer la séance psychédélique dans un suivi thérapeutique plus global.

Certains chercheurs proposent donc une réitération de l'expérience [126], ou sa « réactivation » par la pratique méditative [232], dont l'effet sur le cerveau semble rejoindre celui des psychédéliques chez les méditants expérimentés [233]. La suggestion hypnotique pourrait aussi permettre de mieux préparer le patient à tirer les bénéfices de cette expérience [234]. L'inclusion de l'expérience psychédélique dans un suivi psychothérapeutique au long cours apparaît également pertinente pour permettre le déploiement des transformations opérées par ce type de dispositif. Si des propositions ont été faites en ce sens dans le champ

des thérapies cognitivo-comportementales [235,236], la nature de l'expérience, ses effets sur le plan de l'insight [237], l'importance du cadre et plus largement des éléments transférentiels durant la prise [210], soulignent le fait que les psychothérapies psychanalytiques apparaissent particulièrement pertinentes pour accompagner de telles expériences et comprendre les différents processus psychiques qu'elles impliquent. L'expérience psychédélique, menée au sein d'un cadre clinique approprié, semble ainsi favoriser l'élaboration de vécus traumatiques et, plus largement, une relance des processus de symbolisation. Mais si les problématiques inconscientes trouvent une voie d'élaboration, l'expérience doit trouver sa résonance dans une relation intersubjective pour déployer pleinement son potentiel symboligène et ses effets transformationnels. Elle conduit aussi le sujet, notamment à travers des vécus mystiques, à une forme de réinscription dans la toile collective du vivant.

Dans un contexte sociétal perclus de clivages, des molécules dont l'effet est de relier différentes régions cérébrales, différentes parts de nous-mêmes, différentes subjectivités, différents champs de connaissance, interrogent aussi la part de collectif à l'œuvre dans la pathologie individuelle. Les aspects pharmacologiques et subjectifs de l'expérience psychédélique, intrinsèquement liés, promeuvent également un dialogue fructueux entre psychiatrie, phénoménologie et psychologie clinique mais aussi neurosciences et psychanalyse. À cet égard, si en France le temps des premières expérimentations, pourtant pionnières au niveau international, paraît lointain, des recherches prometteuses commencent à voir le jour sur les psychédéliques classiques [238–240]. À ce titre, la combinaison d'une psychothérapie et de doses minimales de psilocybine, plus adaptées à un contexte clinique traditionnel, pourrait être l'objet de recherches exploratoires, afin de mieux comprendre les effets bénéfiques de ces substances sur le fonctionnement psychique, et dans l'espoir de dégager ainsi une nouvelle voie thérapeutique pour ce « mal du siècle » que représente la dépression.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Osmond H. A Review of the Clinical Effects of Psychotomimetic Agents. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1957;66:418–34. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x>.
- [2] Dyck E. 'Hitting Highs at Rock Bottom': LSD Treatment for Alcoholism, 1950–1970. *Social History of Medicine* 2006;19:313–29. <https://doi.org/10.1093/shm/hk1039>.
- [3] Hollister LE. Drug-induced psychoses and schizophrenic reactions: a critical comparison. *Ann N Y Acad Sci* 1962;96:80–92. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1962.tb50103.x>.
- [4] Valla J-P. *L'expérience hallucinogène*. Masson; 1983.
- [5] Lantéri-Laura G. *Les hallucinations*. Paris: Masson; 1991.
- [6] Grinspoon L, Bakalar JB. *Psychedelic Drugs Reconsidered*. 1997th ed. Lindesmith Center; 1979.
- [7] Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology and Therapeutics* 2019;197:83–102. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.010>.
- [8] Komater M, Schmidt A, Jäncke L, Vollenweider FX. Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on  $\alpha$  Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations. *J Neurosci* 2013;33:10544–51. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3007-12.2013>.
- [9] Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016;68:264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>.
- [10] McKenna D, Riba J. New World Tryptamine Hallucinogens and the Neuroscience of Ayahuasca. In: Halberstadt AL, Vollenweider FX, Nichols DE, editors. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs*, Berlin, Heidelberg: Springer; 2018, p. 283–311. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2016\\_472](https://doi.org/10.1007/7854_2016_472).
- [11] Dean JG, Liu T, Huff S, Sheler B, Barker SA, Strassman RJ, et al. Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain. *Sci Rep* 2019;9:9333. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45812-w>.
- [12] Cassels BK, Sáez-Briones P. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Mescaline. *ACS Chem Neurosci* 2018;9:2448–58. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00215>.
- [13] Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1984;172:577–95. <https://doi.org/10.1097/00005053-198410000-00001>.
- [14] Cohen S. Lysergic acid diethylamide: side effects and complications. *J Nerv Ment Dis* 1960;130:30–40. <https://doi.org/10.1097/00005053-196001000-00005>.

- [15] Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The Psychopharmacology of Hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:285–98. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00136-2](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00136-2).
- [16] Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 2011;25:1434–52. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>.
- [17] Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008;22:603–20. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>.
- [18] Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Science International* 2018;284:141–5. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.01.006>.
- [19] Haden M, Woods B. LSD Overdoses: Three Case Reports. *J Stud Alcohol Drugs* 2020;81:115–8. <https://doi.org/10.15288/jsad.2020.81.115>.
- [20] Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction* 2004;99:686–96. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x>.
- [21] Halpern JH, Pope HG. Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity? *Drug Alcohol Depend* 1999;53:247–56. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(98\)00129-x](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(98)00129-x).
- [22] Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One* 2012;7:e30800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800>.
- [23] Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet* 2010;376:1558–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6).
- [24] van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59:423–9. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.01.006>.
- [25] Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol* 2015;29:280–8. <https://doi.org/10.1177/0269881114565653>.
- [26] Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS ONE* 2013;8:e63972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>.
- [27] Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. *Annual Review of Public Health* 2015;36:559–74. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031914-122957>.
- [28] Lôo H, Olié J-P. Effets secondaires des antidépresseurs. *EMC - Psychiatrie* 2004;1:294–305. <https://doi.org/10.1016/j.emcps.2004.05.003>.
- [29] Cloos J-M, Stein R, Rauchs P, Koch P, Chouinard G. Addictions aux benzodiazépines : prévalence, diagnostic et traitement. *EMC - Psychiatrie* 2011;8:1–10. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(11\)55586-5](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(11)55586-5).
- [30] Bunce R. Social and Political Sources of Drug Effects: The Case of Bad Trips on Psychedelics. *Journal of Drug Issues* 1979;9:213–33. <https://doi.org/10.1177/002204267900900207>.
- [31] Dyck E, Elcock C. Reframing Bummer Trips: Scientific and Cultural Explanations to Adverse Reactions to Psychedelic Drug Use. *The Social History of Alcohol and Drugs* 2020:000–000. <https://doi.org/10.1086/707512>.

- [32] Gashi L, Sandberg S, Pedersen W. Making “bad trips” good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. *Int J Drug Policy* 2020;87:102997. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102997>.
- [33] Furst PT. *La Chair des Dieux: l’usage rituel des psychédéliques*. Éditions du Seuil; 1974.
- [34] Huxley A. *Les portes de la perception*. 2000th ed. Editions du Rocher; 1954.
- [35] Michaux H. *Misérable Miracle : La Mescaline*. 1972nd ed. Gallimard; 1956.
- [36] Michaux H. *Connaissance par les gouffres*. 1988th ed. Gallimard; 1961.
- [37] Verroust V. De la découverte des champignons à psilocybine à la renaissance psychédélique. *Ethnopharmacologia* 2019.
- [38] Heim R, Wasson RG. Les champignons hallucinogènes du Mexique-Etudes ethnologiques, taxinomiques, biologiques, physiologiques et chimiques. *Archives Du Muséum National d’Histoire Naturelle, 7ème Série* 1958;6:1–445.
- [39] Edel Y. Expérimentations des psychodysleptiques à Sainte-Anne dans les années 1960. *Annales Médico-psychologiques* 2017;175:653–60. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2017.08.003>.
- [40] Wasson RG. Seeking the Magic Mushroom. *Life Magazine* 1957.
- [41] Pollan M. *Voyage aux confins de l’esprit: Ce que le LSD et la psilocybine nous apprennent sur nous-mêmes, la conscience, la mort, les addictions et la dépression*. Montréal : Editions Edito; 2019. [ebook]
- [42] Amselle J-L. *Psychotropiques, la fièvre de l’ayahuasca en forêt amazonienne*. Albin Michel. 2013.
- [43] Hofmann A. *LSD mon enfant terrible*. Paris: L’Esprit Frappeur; 2003.
- [44] Arveiller J. Hallucinogènes et psychiatrie, au milieu du siècle dernier. *Evol Psychiatr* 2000;273–92.
- [45] Dubus Z. Marginalisation, stigmatisation et abandon du LSD en médecine. *Histoire, médecine et santé* 2020;87–105. <https://doi.org/10.4000/hms.2168>.
- [46] Dyck E. Flashback: Psychiatric Experimentation with LSD in Historical Perspective. *Can J Psychiatry* 2005;50:381–8. <https://doi.org/10.1177/070674370505000703>.
- [47] Sueur C. La recherche sur les capacités thérapeutiques des « substances hallucinogènes ». *Chimeres* 2017;N° 91:120–38.
- [48] Hartogsohn I. Constructing drug effects: A history of set and setting: *Drug Science, Policy and Law* 2017. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>.
- [49] Dishotsky NI, Loughman WD, Mogar RE, Lipscomb WR. LSD and genetic damage. *Science* 1971;172:431–40. <https://doi.org/10.1126/science.172.3982.431>.
- [50] Nutt DJ, King LA, Nichols DE. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:577–85. <https://doi.org/10.1038/nrn3530>.
- [51] Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA* 2015;313:2474–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6199>.
- [52] Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, Charney DS, Duman RS. Ketamine: A Paradigm Shift for Depression Research and Treatment. *Neuron* 2019;101:774–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.005>.
- [53] Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:2735–45. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5>.

- [54] Ducrocq F. Apport des psychothérapies pharmacologiquement augmentées dans la prise en charge du psychotraumatisme. *French Journal of Psychiatry* 2019;1:S5. <https://doi.org/10.1016/j.fjpsy.2019.10.272>.
- [55] Vargas AS, Luís Â, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases-A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines* 2020;8. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090331>.
- [56] Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>.
- [57] Meikle SE, Liknaitzky P, Rossell SL, Ross M, Strauss N, Thomas N, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: How do we advance the field? *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:225–31. <https://doi.org/10.1177/0004867419888575>.
- [58] Organisation Mondiale de la Santé. Principaux repères sur la dépression. World Health Organization n.d. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed November 8, 2020).
- [59] Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2020;177:391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>.
- [60] André J. Médecine. Bientôt tous sous substances psychédéliques ? *Le Monde des Religions* 2019. [http://www.lemondedesreligions.fr/Mdr/2019/94/medecine-bientot-tous-sous-substances-psychedeliques-27-02-2019-7914\\_250.php](http://www.lemondedesreligions.fr/Mdr/2019/94/medecine-bientot-tous-sous-substances-psychedeliques-27-02-2019-7914_250.php) (accessed October 24, 2020).
- [61] Noorani T. Making psychedelics into medicines: The politics and paradoxes of medicalization. *Journal of Psychedelic Studies* 2020;4:34–9. <https://doi.org/10.1556/2054.2019.018>.
- [62] Rabeyron T, Chouvier B, Le Maléfan P. Clinique des expériences exceptionnelles : du trauma à la solution paranormale. *L'Évolution Psychiatrique* 2010;75:633–53. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2010.09.004>.
- [63] Rabeyron T. *Clinique des expériences exceptionnelles*. Dunod. 2020.
- [64] Organisation Mondiale de la Santé. Classification internationale des maladies, dixième révision. OMS; 1994.
- [65] Association AP. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Health Sciences France; 2015.
- [66] Landman P, Keyzers A, Critchley S. *Tristesse Business: Le scandale du DSM-5*. Max Milo; 2013.
- [67] Khoury B, Langer EJ, Pagnini F. The DSM: mindful science or mindless power? A critical review. *Frontiers in Psychology* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00602>.
- [68] Rabeyron T. Du néolibéralisme au Tsunami Cognitivo-Comportemental en Grande-Bretagne. *Recherches en psychanalyse* 2019;N° 28:112–36.
- [69] Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biological Psychiatry* 2015;78:224. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.020>.
- [70] Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination. *Perspect Psychol Sci* 2008;3:400–24. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>.
- [71] Treynor W, Gonzalez R, Nolen-Hoeksema S. Rumination Reconsidered: A Psychometric Analysis. *Cognitive Therapy and Research* 2003;27:247–59. <https://doi.org/10.1023/A:1023910315561>.

- [72] Roberts JE, Gilboa E, Gotlib IH. Ruminative Response Style and Vulnerability to Episodes of Dysphoria: Gender, Neuroticism, and Episode Duration. *Cognitive Therapy and Research* 1998;22:401–23. <https://doi.org/10.1023/A:1018713313894>.
- [73] Boeker H, Kraehenmann R. Neuropsychodynamic Approach to Depression: Integrating Resting State Dysfunctions of the Brain and Disturbed Self-Related Processes. *Front Hum Neurosci* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00247>.
- [74] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095–105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>.
- [75] Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* 2018;8:2861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>.
- [76] James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- [77] Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *La Presse Médicale* 2019;48:365–75. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.004>.
- [78] Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015;76:155–62. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09298>.
- [79] Nasio JD. La dépression est la réaction à la perte d’une illusion. *Cliniques* 2012;N° 4:100–13.
- [80] Miller WR, Seligman ME. Depression and learned helplessness in man. *Journal of Abnormal Psychology* 1975;84:228–38. <https://doi.org/10.1037/h0076720>.
- [81] Takahashi M, Shirayama Y, Muneoka K, Suzuki M, Sato K, Hashimoto K. Personality Traits as Risk Factors for Treatment-Resistant Depression. *PLOS ONE* 2013;8:e63756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063756>.
- [82] Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* 2016;48:1031–6. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>.
- [83] Ritchie K, Villebrun D. Les facteurs environnementaux de la dépression sévère : dépression chez les parents. *L’Encéphale* 2009;35:S296–300. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(09\)73490-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(09)73490-6).
- [84] Hammen C. Stress and Depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:293–319. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>.
- [85] Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la dépression ? *L’Encéphale* 2018;44:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.03.005>.
- [86] Moncrieff J. Rebuttal: Depression is Not a Brain Disease. *Can J Psychiatry* 2007;52:100–1. <https://doi.org/10.1177/070674370705200206>.
- [87] Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894–902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>.
- [88] Moncrieff J. Against the stream: Antidepressants are not antidepressants – an alternative approach to drug action and implications for the use of antidepressants. *BJPsych Bull* 2018;42:42–4. <https://doi.org/10.1192/bjb.2017.11>.



- [89] Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>.
- [90] Ehrenberg A. *La Fatigue d'être soi. Dépression et société*. Odile Jacob. 2000.
- [91] Dekker JJM, Hendriksen M, Kool S, Bakker L, Driessen E, Jonghe FD, et al. Growing Evidence for Psychodynamic Therapy for Depression. *Contemporary Psychoanalysis* 2014;50:131–55. <https://doi.org/10.1080/00107530.2014.880312>.
- [92] Driessen E, Van HL, Don FJ, Peen J, Kool S, Westra D, et al. The Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy and Psychodynamic Therapy in the Outpatient Treatment of Major Depression: A Randomized Clinical Trial. *AJP* 2013;170:1041–50. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070899>.
- [93] Wampold BE, Mondin GW, Moody M, Stich F, Benson K, Ahn H. A meta-analysis of outcome studies comparing bona fide psychotherapies: Empirically, “all must have prizes.” *Psychological Bulletin* 1997;122:203–15. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.122.3.203>.
- [94] Braun SR, Gregor B, Tran US. Comparing Bona Fide Psychotherapies of Depression in Adults with Two Meta-Analytical Approaches. *PLOS ONE* 2013;8:e68135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068135>.
- [95] Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, et al. Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *PLOS Medicine* 2013;10:e1001454. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001454>.
- [96] Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry* 2015;14:270–7. <https://doi.org/10.1002/wps.20238>.
- [97] Hérique A, Kahn J-P. Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale : évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. *L'Encéphale* 2009;35:73–9. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.12.010>.
- [98] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 2018;391:1357–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).
- [99] Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:58. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1173-2>.
- [100] Ebrahim S, Bance S, Athale A, Malachowski C, Ioannidis JPA. Meta-analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants. *J Clin Epidemiol* 2016;70:155–63. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.021>.
- [101] Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa065779>.
- [102] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2003;53:649–59. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2).
- [103] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron* 2005;45:651–60. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>.

- [104] Sackeim H. Vagus Nerve Stimulation (VNS<sup>TM</sup>) for Treatment-Resistant Depression Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:713–28. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00271-8).
- [105] Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol* 2016;30:1220–9. <https://doi.org/10.1177/0269881116679368>.
- [106] Passie T. *Psycholytic and psychedelic therapy research 1931-1995: a complete international bibliography*. Hannover: Laurentius Publ; 1997.
- [107] 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. *The Lancet Psychiatry* 2016;3:619–27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7).
- [108] Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol* 2018;32:725–31. <https://doi.org/10.1177/0269881118754710>.
- [109] Bernard J-C. Ayahuasca : l'importance du cadre et de l'intention lors de prise de psychédéliques. *Psychotropes* 2016;Vol. 22:81–100.
- [110] Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology* 2018;235:505–19. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4820-5>.
- [111] Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology* 2018;235:399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>.
- [112] Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol* 2018;8:974. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>.
- [113] Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLOS ONE* 2010;5:e12412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>.
- [114] 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* 2015;29:241–53. <https://doi.org/10.1177/0269881114568040>.
- [115] Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>.
- [116] Osório F de L, Sanches RF, Macedo LR, dos Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>.
- [117] Sanches RF, de Lima Osório F, dos Santos RG, Macedo LRH, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2016;36:77–81. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000436>.
- [118] Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2019;49:655–63. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>.

- [119] Zeifman RJ, Palhano-Fontes F, Hallak J, Arcoverde E, Maia-Oliveira JP, Araujo DB. The Impact of Ayahuasca on Suicidality: Results From a Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol* 2019;10:1325. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01325>.
- [120] Maclean KA, Leoutsakos J-MS, Johnson MW, Griffiths RR. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *J Sci Study Relig* 2012;51:721–37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5906.2012.01685.x>.
- [121] Forstmann M, Yudkin DA, Prosser AMB, Heller SM, Crockett MJ. Transformative experience and social connectedness mediate the mood-enhancing effects of psychedelic use in naturalistic settings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:2338–46. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918477117>.
- [122] Sobiecki J-F. An Account of Healing Depression Using *Ayahuasca* Plant Teacher Medicine in a Santo Daime Ritual. *Indo-Pacific Journal of Phenomenology* 2013;13:1–10. <https://doi.org/10.2989/IPJP.2013.13.1.7.1173>.
- [123] Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KPC, van Boxtel M, Broers NJ, Mason NL, et al. Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology* 2018;235:2979–89. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4988-3>.
- [124] Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30:1259–67. <https://doi.org/10.1177/0269881116677852>.
- [125] Olson JA, Suissa-Rochelleau L, Lifshitz M, Raz A, Veissière SPL. Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology* 2020;237:1371–82. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05464-5>.
- [126] Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* 2018;142:200–18. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>.
- [127] Muttoni S, Ardissino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2019;258:11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>.
- [128] Hill CE, Chui H, Baumann E. Revisiting and reenvisioning the outcome problem in psychotherapy: An argument to include individualized and qualitative measurement. *Psychotherapy* 2013;50:68–76. <https://doi.org/10.1037/a0030571>.
- [129] Ogden J, Lo J. How meaningful are data from Likert scales? An evaluation of how ratings are made and the role of the response shift in the socially disadvantaged. *J Health Psychol* 2012;17:350–61. <https://doi.org/10.1177/1359105311417192>.
- [130] Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients’ Accounts of Increased “Connectedness” and “Acceptance” After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Humanistic Psychology* 2017;57:520–64. <https://doi.org/10.1177/0022167817709585>.
- [131] Belser AB, Agin-Liebes G, Swift TC, Terrana S, Devenot N, Friedman HL, et al. Patient Experiences of Psilocybin-Assisted Psychotherapy: An Interpretative Phenomenological Analysis. *Journal of Humanistic Psychology* 2017;57:354–88. <https://doi.org/10.1177/0022167817706884>.
- [132] Swift TC, Belser AB, Agin-Liebes G, Devenot N, Terrana S, Friedman HL, et al. Cancer at the Dinner Table: Experiences of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Cancer-Related Distress. *Journal of Humanistic Psychology* 2017;57:488–519. <https://doi.org/10.1177/0022167817715966>.
- [133] Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *Journal of*

- Psychopharmacology (Oxford, England) 2018;32:756–69. <https://doi.org/10.1177/0269881118780612>.
- [134] Loizaga-Velder A, Verres R. Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence--qualitative results. *J Psychoactive Drugs* 2014;46:63–72. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.873157>.
- [135] Brecksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS Drugs* 2020;34:925–46. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>.
- [136] Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2012;26:994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>.
- [137] Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, MacLean K, Kaelen M, Nutt DJ, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:368–78. <https://doi.org/10.1111/acps.12904>.
- [138] MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 2011;25:1453–61. <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>.
- [139] Lyons T, Carhart-Harris RL. Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2018;32:811–9. <https://doi.org/10.1177/0269881117748902>.
- [140] Millière R. Looking for the Self: Phenomenology, Neurophysiology and Philosophical Significance of Drug-induced Ego Dissolution. *Front Hum Neurosci* 2017;11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00245>.
- [141] Griffiths RR, Hurwitz ES, Davis AK, Johnson MW, Jesse R. Survey of subjective “God encounter experiences”: Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. *PLoS ONE* 2019;14:e0214377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214377>.
- [142] James E, Robertshaw TL, Hoskins M, Sessa B. Psilocybin occasioned mystical-type experiences. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2020;35:e2742. <https://doi.org/10.1002/hup.2742>.
- [143] Yaden DB, Le Nguyen KD, Kern ML, Belser AB, Eichstaedt JC, Iwry J, et al. Of roots and fruits: A comparison of psychedelic and nonpsychedelic mystical experiences. *Journal of Humanistic Psychology* 2017;57:338–53. <https://doi.org/10.1177/0022167816674625>.
- [144] Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* 2006;187:268–83. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>.
- [145] James W. *L'Expérience Religieuse: Essai de Psychologie Descriptive*. 2018th ed. Forgotten Books; 1906.
- [146] Fortier M. *Le sens de réalité dans les expériences psychotropes: Etude comparée des hallucinogènes sérotoninergiques et anticholinergiques. Histoires et Usages Des Plantes Psychotropes* Ed S Baud Paris: Imago 2018:125–84.
- [147] Rabeyron T. *Les expériences exceptionnelles : entre neurosciences et psychanalyse. Recherches en psychanalyse* 2009;n° 8:282–96.
- [148] Rabeyron T, Bergs A. *Clinique des expériences de mort imminente: du vécu agonistique aux formes extrêmes de symbolisation. L'Évolution Psychiatrique* 2020;85:407–26. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2020.04.006>.

- [149] Szabo A, Frecska E. Dimethyltryptamine (DMT): a biochemical Swiss Army knife in neuroinflammation and neuroprotection? *Neural Regen Res* 2016;11:396–7. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179041>.
- [150] Sanz C, Zamberlan F, Erowid E, Erowid F, Tagliazucchi E. The Experience Elicited by Hallucinogens Presents the Highest Similarity to Dreaming within a Large Database of Psychoactive Substance Reports. *Front Neurosci* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00007>.
- [151] Grof S. *Royaumes de l'inconscient humain: la psychologie des profondeurs dévoilée par l'expérience LSD*. Editions du Rocher; 1992.
- [152] Davis AK, Barrett FS, Griffiths RR. Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *Journal of Contextual Behavioral Science* 2020;15:39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.004>.
- [153] Hillen MA, Gutheil CM, Strout TD, Smets EMA, Han PKJ. Tolerance of uncertainty: Conceptual analysis, integrative model, and implications for healthcare. *Social Science & Medicine* 2017;180:62–75. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.03.024>.
- [154] O'Callaghan C, Hubik DJ, Dwyer J, Williams M, Ross M. Experience of Music Used With Psychedelic Therapy: A Rapid Review and Implications. *J Music Ther* 2020;57:282–314. <https://doi.org/10.1093/jmt/thaa006>.
- [155] Phelps J. Developing Guidelines and Competencies for the Training of Psychedelic Therapists. *Journal of Humanistic Psychology* 2017;57:450–87. <https://doi.org/10.1177/0022167817711304>.
- [156] Delay J, Benda P. L'Experience Lysergique: LSD-25, A Propos de 75 observations cliniques. *L'Encéphale* 1958;47:309–44.
- [157] Ey H. *Traité des hallucinations*. Masson; 1973.
- [158] Solms M, Turnbull OH. What Is Neuropsychoanalysis? *Neuropsychoanalysis* 2011;13:133–45. <https://doi.org/10.1080/15294145.2011.10773670>.
- [159] Atmanspacher H, Fach W. A Structural-Phenomenological Typology of Mind-Matter Correlations. *The Journal of Analytical Psychology* 2013;58:219–44. <https://doi.org/10.1111/1468-5922.12005>.
- [160] Carhart-Harris RL, Friston KJ. The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain* 2010;133:1265–83. <https://doi.org/10.1093/brain/awq010>.
- [161] Freud S. *L'Interprétation du rêve (1900)*. Paris: Editions du Seuil; 2014 [ebook]
- [162] Friston K. The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends Cogn Sci* 2009;13:293–301. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.04.005>.
- [163] Wiese W. Jakob Hohwy: *The Predictive Mind*. *Minds & Machines* 2014;24:233–7. <https://doi.org/10.1007/s11023-014-9338-6>.
- [164] Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci* 2014;8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>.
- [165] Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology* 2018;142:167–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.010>.
- [166] Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, et al. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Current Biology* 2016;26:1043–50. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>.

- [167] Kraehenmann R, Pokorny D, Aicher H, Preller KH, Pokorny T, Bosch OG, et al. LSD Increases Primary Process Thinking via Serotonin 2A Receptor Activation. *Front Pharmacol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00814>.
- [168] Laplanche J, Pontalis J-B. *Vocabulaire de la psychanalyse*. 2007th ed. Quadrige/PUF; 1967.
- [169] Freud S, Breuer J. Anna O.: études sur l'hystérie. 2003rd ed. Hatier; 1895.
- [170] Rabeyron T. Associativité, symbolisation et entropie: propositions théoriques et cliniques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2015;173:649–58. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2015.02.009>.
- [171] Rabeyron T, Massicotte C. Entropy, Free Energy, and Symbolization: Free Association at the Intersection of Psychoanalysis and Neuroscience. *Front Psychol* 2020;11:366. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00366>.
- [172] Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2019;71:316–44. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>.
- [173] Swanson LR. Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Front Pharmacol* 2018;9:172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00172>.
- [174] Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 2018;23:3170–82. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>.
- [175] Freud S. *Malaise dans la civilisation*. 1971st ed. PUF; 1929.
- [176] Prat R. Aux origines du narcissisme... l'autre: nature des expériences relationnelles précoces. *Le Carnet PSY* 2011;n° 153:24–32.
- [177] Barrett FS, Krimmel SR, Griffiths RR, Seminowicz DA, Mathur BN. Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *NeuroImage* 2020;218:116980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>.
- [178] Fischman LG. Seeing without self: Discovering new meaning with psychedelic-assisted psychotherapy. *Neuropsychoanalysis* 2019;21:53–78. <https://doi.org/10.1080/15294145.2019.1689528>.
- [179] Hendricks PS. Awe: a putative mechanism underlying the effects of classic psychedelic-assisted psychotherapy. *International Review of Psychiatry* 2018;30:331–42. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474185>.
- [180] White F. *The Overview Effect: Space Exploration and Human Evolution, Third Edition*. Reston, VA: American Institute of Aeronautics and Astronautics; 2014. <https://doi.org/10.2514/4.103223>.
- [181] Yaden DB, Iwry J, Slack KJ, Eichstaedt JC, Zhao Y, Vaillant GE, et al. The overview effect: Awe and self-transcendent experience in space flight. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice* 2016;3:1–11. <https://doi.org/10.1037/cns0000086>.
- [182] Freud S. *Nouvelles conférences d'introduction à la psychanalyse*. 1989th ed. Gallimard; 1933.
- [183] Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *American Psychologist* 2010;65:98–109. <https://doi.org/10.1037/a0018378>.
- [184] Kazdin AE. Mediators and Mechanisms of Change in Psychotherapy Research. *Annual Review of Clinical Psychology* 2007;3:1–27. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091432>.
- [185] Aday J, Mitzkovitz C, Bloesch E, Davoli C, Davis A. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2020;113. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.017>.

- [186] Zeifman RJ, Wagner AC, Watts R, Kettner H, Mertens LJ, Carhart-Harris RL. Post-Psychedelic Reductions in Experiential Avoidance Are Associated With Decreases in Depression Severity and Suicidal Ideation. *Frontiers in Psychiatry* 2020;11:782. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00782>.
- [187] Roseman L, Haijen E, Idialu-Ikato K, Kaelen M, Watts R, Carhart-Harris R. Emotional breakthrough and psychedelics: Validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *J Psychopharmacol* 2019;33:1076–87. <https://doi.org/10.1177/0269881119855974>.
- [188] Roussillon R. La dépendance primitive et l’homosexualité primaire « en double ». *Revue française de psychanalyse* 2004;Vol. 68:421–39.
- [189] Evrard R, Lazrak N, Laurent M, Toutain C, Le Maléfan P. Du « moi vif » des noyés à l’expérience de mort imminente : approche clinique d’une énigme médico-psychologique à partir d’un nouveau cas. *Annales Médico-Psychologiques* 2018;176:189–98. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2016.10.016>.
- [190] Taylor JB. La puissante introspection de Jill Bolte Taylor. TED 2008. [https://www.ted.com/talks/jill\\_bolte\\_taylor\\_my\\_stroke\\_of\\_insight?language=fr](https://www.ted.com/talks/jill_bolte_taylor_my_stroke_of_insight?language=fr) (accessed October 31, 2020).
- [191] Comstock CM. The Inner Self Helper and concepts of inner guidance : historical antecedents, its role within dissociation, and clinical utilization. *Dissociation* 1991;IV:13.
- [192] Peter J-P. De Mesmer à Puységur. Magnétisme animal et transe somnambulique, à l’origine des thérapies psychiques. *Revue d’histoire du XIXe siècle* 2009;19–40. <https://doi.org/10.4000/rh19.3865>.
- [193] Stern D. *Le monde interpersonnel du nourrisson*. 2003rd ed. PUF; 1985.
- [194] Winnicott DW. La préoccupation maternelle primaire. De la pédiatrie à la psychanalyse. 2018th ed., Payot & Rivages; 1958, p. 335–43.
- [195] Maturana HR, Varela FJ. *Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living*. Springer Netherlands; 1980. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-8947-4>.
- [196] Varela FJ. *Autonomie et connaissance : essai sur le vivant*. Éditions du Seuil. Paris; 1989.
- [197] Solms M. The Hard Problem of Consciousness and the Free Energy Principle. *Front Psychol* 2019;9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02714>.
- [198] Freud S. *Au-delà du principe de plaisir*. 2013th ed. Payot; 1920.
- [199] Tagliazucchi E, Carhart-Harris R, Leech R, Nutt D, Chialvo DR. Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Human Brain Mapping* 2014;35:5442–56. <https://doi.org/10.1002/hbm.22562>.
- [200] 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 U S A* 2012;109:2138–43. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>.
- [201] Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:4853–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518377113>.
- [202] Kastrup B. What Neuroimaging of the Psychedelic State Tells Us about the Mind-Body Problem. *Journal of Cognition and Neuroethics* 2016;4:1–9.
- [203] Dehaene S. *Le code de la conscience*. Paris: Odile Jacob; 2014.
- [204] Koch C. This Is Your Brain on Drugs. *Scientific American* 2012. <https://doi.org/10.1038/scientificamericanmind0512-18>.
- [205] Specht K. Current Challenges in Translational and Clinical fMRI and Future Directions. *Frontiers in Psychiatry* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00924>.
- [206] Bion WR, Bion F. *Cogitations*. 1992nd ed. London: Karnac Books; 1971.

- [207] Bergson H. Matière et mémoire. Essai sur la relation du corps à l'esprit. 2012th ed. Quadrige/PUF; 1896.
- [208] Bion W. Aux sources de l'expérience. 2003rd ed. Presses universitaires de France; 1962.
- [209] Bion W. Transformations: passage de l'apprentissage à la croissance. 2002nd ed. Presses universitaires de France; 1965.
- [210] Cosimano M. The Role of the Guide in Psychedelic-Assisted Treatment. Handbook of Medical Hallucinogens, Guilford Publications; 2021, p. 377–93.
- [211] Winnicott DW. La capacité d'être seul. 2015th ed. Éditions Payot & Rivages; 1958.
- [212] Ferenczi S, Rank O. Perspectives de la psychanalyse: sur l'indépendance de la théorie et de la pratique. 1994th ed. Payot; 1924.
- [213] Balint M. Les voies de la régression. 1981st ed. Payot; 1958.
- [214] Lacan J. Le séminaire. Livre XI. Les quatre concepts fondamentaux de la psychanalyse. Paris: Le Seuil; 1973.
- [215] Nielson EM, Guss J. The influence of therapists' first-hand experience with psychedelics on psychedelic-assisted psychotherapy research and therapist training. *Journal of Psychedelic Studies* 2018;2:64–73. <https://doi.org/10.1556/2054.2018.009>.
- [216] Evrard R. The paradigmatic breakdown: a model to define the ExE dynamics. *J Except Exp Psychol* 2015;3:19–29.
- [217] Ferry J-M. Qu'est-ce que le réel ? Le Bord De L'Eau; 2019.
- [218] Ljuslin M, Schaller A. Réémergence de la Médecine psychédélique. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy* 2017;168:61–72. <https://doi.org/10.4414/sanp.2017.00487>.
- [219] Carhart-Harris R, Fortier M, Milliere R. Psychedelics and consciousness. *ALIUS Bulletin* 2017;1:1–16.
- [220] Fabre N. Le rêve-éveillé en psychanalyse ou historique d'une évolution. *Imaginaire Inconscient* 2001;no 1:7–14.
- [221] Martin M-GD. Facteurs régressifs et régression en Rêve-Éveillé. *Imaginaire Inconscient* 2009;n° 23:129–35.
- [222] Biancardi V. La recherche sur les microdoses de substances psychédéliques. *Chimères* 2017;91:139.
- [223] Ona G, Bouso JC. Potential safety, benefits, and influence of the placebo effect in microdosing psychedelic drugs: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;119:194–203. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.035>.
- [224] Kuypers KP, Ng L, Erritzoe D, Knudsen GM, Nichols CD, Nichols DE, et al. Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research. *J Psychopharmacol* 2019;33:1039–57. <https://doi.org/10.1177/0269881119857204>.
- [225] Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, et al. Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.10.002>.
- [226] Bornemann J. The Viability of Microdosing Psychedelics as a Strategy to Enhance Cognition and Well-being - An Early Review. *J Psychoactive Drugs* 2020:1–9. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1761573>.
- [227] Prochazkova L, Lippelt DP, Colzato LS, Kuchar M, Sjoerds Z, Hommel B. Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:3401–13. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5049-7>.



- [228] Kuypers KPC. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:2045125320950567. <https://doi.org/10.1177/2045125320950567>.
- [229] Yaden DB, Griffiths RR. The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00194>.
- [230] Olson DE. The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00192>.
- [231] Holden C. Arguments heard for psychedelics probe. *Science* 1980;209:256–7. <https://doi.org/10.1126/science.7384800>.
- [232] Heuschkel K, Kuypers KPC. Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A Review. *Front Psychiatry* 2020;11:224. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00224>.
- [233] Millière R, Carhart-Harris RL, Roseman L, Trautwein F-M, Berkovich-Ohana A. Psychedelics, Meditation, and Self-Consciousness. *Front Psychol* 2018;9:1475. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01475>.
- [234] Lemercier CE, Terhune DB. Psychedelics and hypnosis: Commonalities and therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology* 2018;32:732–40. <https://doi.org/10.1177/0269881118780714>.
- [235] Walsh Z, Thiessen MS. Psychedelics and the new behaviourism: considering the integration of third-wave behaviour therapies with psychedelic-assisted therapy. *International Review of Psychiatry* 2018;30:343–9. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474088>.
- [236] Luoma JB, Sabucedo P, Eriksson J, Gates N, Pilecki BC. Toward a contextual psychedelic-assisted therapy: Perspectives from Acceptance and Commitment Therapy and contextual behavioral science. *Journal of Contextual Behavioral Science* 2019;14:136–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.10.003>.
- [237] Grinspoon L, Doblin R. Psychedelics as Catalysts of Insight-Oriented Psychotherapy. *Social Research* 2001;68:677–95.
- [238] Fauvel B, Mutlu J, Piolino P. Propriété égolytique des psychédéliques et intérêts dans le traitement de la dépression. *Psychologie Française* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2020.09.007>.
- [239] Botteman H, Claret A, Fossati P. Kétamine, psilocybine, et antidépresseurs d'action rapide: de nouvelles promesses pour la psychiatrie? *L'Encéphale* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.08.006>.
- [240] Romeo B, Karila L, Martelli C, Benyamina A. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: A meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2020;34:1079–85. <https://doi.org/10.1177/0269881120919957>.