

## Pour combattre la dépression, l'espoir des drogues psychédéliques

*Des traitements à base de substances hallucinogènes sont à l'étude. Avec des résultats prometteurs pour les cas de dépression sévère.*

Des flacons de ketamine saisis lors d'une opération anti-drogue.

Par Thomas Lestavel Publié le 12/03/2023 à 12:00, mis à jour à 12:00

Allongé confortablement sur son matelas, Hubert\* a le sourire aux lèvres. Le quadra a l'impression de flotter. Son corps se dilate. Ses bras s'allongent. Ses ruminations négatives, si tenaces d'habitude, s'éloignent. Plus rien ne paraît important. Ce "trip" ne se déroule pas dans son salon mais dans une salle blanche de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, à Paris. Pendant quarante minutes, sous l'œil vigilant d'un psychiatre, Hubert reçoit une perfusion de kétamine. Ce stupéfiant figure dans les dernières recommandations de l'Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie, qui le cite parmi les traitements de la dépression résistante.

### Les psychédéliques améliorent les symptômes de la dépression sévère

A l'image de la kétamine, les drogues psychédéliques ont réinvesti depuis deux décennies le champ de l'innovation psychiatrique. LSD, psilocybine, ayahuasca, MDMA, ces psychotropes avaient déjà été étudiés dans les années 1950 et 1960 avant d'être bannis par les autorités à la suite de dérives dans leur consommation. Ces vingt dernières années, les régulateurs ont assoupli leur jugement, car la recherche dans ce domaine est très prometteuse pour certaines pathologies. *"Des patients dépressifs pendant plusieurs années vont mieux depuis qu'ils ont pris de la kétamine. Leur humeur se stabilise"*, note Philippe Fossati, chef du département de psychiatrie adulte à la Pitié-Salpêtrière. *"Les psychédéliques provoquent un état modifié de conscience qui améliore leurs symptômes en quelques heures seulement"*, renchérit Raphaël Gaillard, directeur du pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'hôpital Sainte-Anne à Paris.

*"Cela ouvre un champ majeur pour la pharmacologie, celui des antidépresseurs d'action rapide"*, s'enthousiasme le psychiatre Hugo Bottemanne. Une révolution copernicienne pour une profession qui n'a pas sorti d'innovation substantielle depuis le milieu du siècle dernier. Elle est trop longtemps restée focalisée sur les antidépresseurs qui ciblent par exemple la sérotonine et la dopamine, des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation des émotions. *"Les mécanismes n'ont pas changé depuis soixante-dix ans. Les molécules sont de mieux en mieux tolérées, mais pas plus efficaces"*, poursuit Raphaël Gaillard.

Il y avait urgence à trouver de nouveaux remèdes. La dépression constitue un véritable fléau qui touche près de 300 millions de personnes, en passe de devenir la première cause d'invalidité en 2030, d'après l'Organisation mondiale de la santé. 1 individu sur 5 fera dans sa vie un épisode dépressif nécessitant une prise en charge. Pire, le premier traitement ne fonctionne que dans 30 % des cas. Environ un tiers des malades ne répondent pas du tout aux antidépresseurs classiques.

## **La Kétamine qui agit sur les récepteurs du glutamate peut accélérer la rémission**

L'étude de substances alternatives a de quoi leur redonner espoir. La première molécule de ce genre aujourd'hui à avoir été commercialisée est la kétamine – un anesthésiant dont des chercheurs américains ont découvert par hasard l'effet antidépresseur. Administrée par voie intraveineuse à des doses minimales, cette substance "génère une cascade d'effets dans le cerveau qui amène à un mieux-être" explique Liane Schmidt, docteure en neurosciences cognitives et chercheuse à l'Inserm. Couplée à un antidépresseur, la molécule, qui agit sur les récepteurs du glutamate, peut accélérer la rémission. Elle est indiquée pour les dépressions sévères et résistantes mais aussi, vu sa rapidité d'action, pour les crises suicidaires.

Les mécanismes à l'œuvre restent largement mystérieux, mais la science progresse pas à pas. En octobre, une équipe de chercheurs de l'institut du cerveau a publié dans la revue *Jama Psychiatry* une étude montrant que la prise de kétamine amenait des patients atteints de dépression résistante à avoir des croyances moins pessimistes sur eux-mêmes et le monde. Les effets étaient mesurables quatre heures après l'administration... alors que les antidépresseurs classiques mettent de quatre à six semaines à agir. La dissociation de l'individu avec son propre corps, expérimentée pendant la perfusion, pourrait participer aux effets thérapeutiques.

### **Une substance utilisée en intraveineuse à l'hôpital**

Les laboratoires pharmaceutiques suivent de près les travaux sur les psychotropes – même s'ils restent discrets. Le pionnier Janssen, une filiale du géant américain Johnson & Johnson, a breveté un spray nasal à base d'eskétamine, un dérivé de la kétamine. Le produit, baptisé Spravato a été approuvé par le régulateur américain en 2019, et par l'Europe dans la foulée. *"Nous l'utilisons beaucoup à Sainte-Anne. L'effet dépresseur fonctionne aussi bien que la kétamine par perfusion mais l'administration par voie nasale est plus simple"*, raconte le professeur Raphaël Gaillard. Avant d'ajouter : *"Cela nous permet de traiter cinq fois plus de patients que par voie intraveineuse."* Les doses sont administrées deux fois par semaine pendant un mois, puis espacées.

L'utilisation du Spravato demeure cependant limitée dans les hôpitaux français à cause de son coût. Dans son livre *Guérir nos âmes blessées - La révolution des thérapies* (Marabout, 2023), David Gourion, expert auprès de la Haute Autorité de santé, plaide pour la possibilité d'administrer la kétamine en cabinet, comme *"dans d'autres pays européens"*. Un accompagnement s'avère en tout cas indispensable en raison de potentiels effets indésirables, à l'instar d'hallucinations qualifiées de syndrome d'Alice au pays des merveilles. *"Il faut associer ces thérapies avec un accompagnement psychothérapeutique. L'expérience psychédélique est souvent riche de sens pour le patient, mais peut se révéler déstabilisante"*, insiste Hugo Bottemanne.

### **Des extraits de champignons hallucinogènes développés en version synthétique**

Outre la kétamine, un grand nombre de molécules issues de psychotropes se trouvent en cours de développement. La plus étudiée et prometteuse, la psilocybine, est extraite des champignons hallucinogènes. L'Australie vient de la légaliser pour traiter la dépression aiguë, suivant la voie de l'Oregon aux Etats-Unis, en 2019. La très influente FDA, l'agence américaine des médicaments, avait accordé dès 2017 à cette substance psychoactive le statut de "percée thérapeutique".

Compass Pathways, a développé une version synthétique de la psilocybine et mené un vaste essai clinique impliquant 233 personnes dans 10 pays. Les résultats ont été publiés dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*. Au bout de trois semaines, 29 % des patients ayant reçu une dose de 25 milligrammes étaient en rémission. Une performance inédite. Les hôpitaux français Sainte-Anne et la Pitié-Salpêtrière participent aux essais de phase 3 qui

démarrent cette année et s'étendront jusqu'en 2025. *"Les études rapportent des réductions très importantes des scores de dépression, de façon immédiate et durable de surcroît"*, confie la chercheuse en neurosciences cognitives Lucie Berkovitch. Le voyage, qui dure de quatre à huit heures, s'apparente à une séance de thérapie intensive. Le patient ressent fréquemment un état mystique et des révélations transcendantes. Deux thérapeutes l'accompagnent pour le rassurer, l'aider à lâcher le contrôle et à verbaliser ce qu'il traverse.

### **Des traitements aux effets secondaires puissants**

Une plante sacrée amérindienne, l'ayahuasca, alimente également les espoirs des chercheurs. Puissant psychédélique utilisé traditionnellement par les chamanes amazoniens, elle contient de la diméthyltryptamine. Les effets de cette molécule sur la dépression sont actuellement étudiés par BioMind, une société biotechnologique canadienne. *"Le voyage est relativement court, de quinze minutes à une heure, mais peut provoquer des nausées"*, tempère Lucie Berkovitch.

Avec l'amélioration des traitements, ces substances pourraient-elles supplanter un jour les antidépresseurs actuels ? *"Je crains qu'il y ait une attente déraisonnable sur les psychédéliques. Leur prise doit se faire dans un cadre très précis car les effets secondaires peuvent être puissants* », tempère Raphaël Gaillard. Vu leur mode d'administration, l'adoption de ces nouveaux médicaments exigera en effet des moyens humains conséquents. Mais dans un contexte budgétaire très contraint, la crise de l'hôpital français constitue le plus gros frein à un meilleur traitement de la dépression sévère.

\* Le prénom a été modifié