

### Psilocybine et TOC (A. Bottéro)

A l'heure où certains s'apprentent à opérer les "troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) résistants dont le pronostic est considéré comme mauvais en l'absence d'intervention", il devient urgent de chercher si d'autres pistes thérapeutiques, moins radicales, seraient susceptibles d'éviter à ces patients de se voir enfermés dans une impasse neurochirurgicale (1). Une publication récente retient l'attention à cet égard (2). Ses auteurs sont partis du constat que les psychotropes les plus actifs dans les TOC sont toujours des agents sérotoninergiques, tandis que les antagonistes de la sérotonine se montrent nettement aggravateurs. Il pourrait donc être fructueux d'explorer plus systématiquement les possibilités de traitement des TOC par d'autres substances agonistes 5-HT que les classiques inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

L'idée n'est pas nouvelle. Plusieurs observations anecdotiques avaient déjà signalé une amélioration inattendue des TOC à l'occasion d'une prise récréative d'hallucinogènes comme le LSD ou la psilocybine. Deux drogues qui possèdent en commun une forte activité agoniste 5-HT.

Le LSD a déjà été étudié. Il présente le défaut d'être difficile à manier en raison de sa très forte activité "délirogène". La psilocybine est moins connue, ou peut-être plus délaissée. Elle est le principal composé actif des *psilocybes*, ces fameux "champignons hallucinogènes" que l'on peut acheter librement dans les cafés branchés d'Amsterdam. Sa forte activité sérotoninergique lui vaut d'être testée dans les TOC par les auteurs de l'étude en question.

Neuf sujets souffrants d'un TOC suffisamment sévère pour n'avoir pas été amélioré à la suite d'une série d'essais bien conduits d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (trois en moyenne) ont été recrutés pour l'étude. L'essai avait lieu en ouvert. Quatre posologies différentes de psilocybine étaient successivement testées, administrées de façon aléatoire et en aveugle afin de mieux brouiller les cartes : 25 µg/kg, 100 µg/kg, 200 µg/kg et 300 µg/kg.

Tous les tests pratiqués ont été bien tolérés dans l'ensemble. Un sujet a fait une poussée d'hypertension, rapidement résolutive. Au plan hallucinatoire, la dose la plus faible est manifestement la mieux supportée. Mais seuls 4 sujets ont éprouvé de véritables phénomènes psychédéliques, et uniquement avec la posologie la plus élevée (300 µg/kg). Ces sujets décrivent des voyages interplanétaires, des phénomènes de réincarnations, des dialogues avec l'au-delà, etc. Toutes expériences jugées plutôt agréables, et même "très enrichissantes" pour certains.

Résultat essentiel, tous les sujets sans exception ont éprouvé une amélioration spectaculaire de leur symptomatologie obsessionnelle. Celle-ci a pu être quantifiée. Elle est au minimum de 25 % de diminution du score symptomatique de départ (évalué au moyen d'une échelle d'obsessions et de compulsions, la *Yale-*

*Brown Obsessive-Compulsive Scale*) chez 8 participants sur 9. Ceci, quelle que soit la dose de psilocybine administrée. Le soulagement ressenti est intense. Il survient en moyenne quatre heures après l'absorption de la psilocybine. Chez 7 sujets, la diminution symptomatique a même dépassé les 50 % du score de départ, et s'est maintenue plus de 24 heures. Deux sujets ont vu leur amélioration se prolonger une semaine, un troisième a présenté une rémission complète de ses symptômes obsessionnels pendant 6 mois après ses 4 séances de doses-tests. Pour tous les participants, l'extinction des symptômes obsessionnels se manifeste après une brève phase hallucinogène initiale.

Cette étude n'est qu'un essai de "phase I" et il serait imprudent de tirer des conclusions définitives sur des données aussi préliminaires. Mais au vu de ses résultats, la piste mérite largement d'être poursuivie. Peut-être notre Haute Autorité de santé, qui se préoccupe tant du sort des TOC depuis que les neurochirurgiens français ont inventé la stimulation cérébrale profonde, pourrait-elle se saisir de la question ? Elle a bien lancé son *Evaluation de la neurochirurgie des TOC résistants* pour moins de patients implantés encore, évalués en ouvert eux aussi.

1. Cf. L'article "La neurochirurgie des TOC évaluées par la Haute Autorité de santé" qui est publié dans ce même n° de Neuropsychiatrie : Tendances & Débats, pp. 15-17.
2. Moreno FA et coll. J Clin Psychiatry 2006 ; 67 : 1735-1740.

### La lésion de l'insula bloque totalement l'addiction à la cigarette (S. Pirot)

Il est bien connu que la dépendance à la cigarette est une des formes d'addiction dont il est le plus difficile à se débarrasser, le "besoin" / l'envie (irrépressible) de fumer étant dans ce cas particulièrement prégnant et le taux de rechute particulièrement important. Les processus neurobiologiques et les mécanismes adaptatifs susceptibles de sous-tendre l'ensemble de ces phénomènes sont nombreux, de multiples hypothèses ayant été proposées (voir par exemple l'article de *Jean-Pol Tassin* p. 27 de ce numéro). La mise en jeu de nombreuses structures sous-corticales, parmi lesquelles l'amygdale, le nucleus accumbens ou bien encore l'aire tegmentale ventrale – qui contient les neurones dopaminergiques mésolimbocorticaux – a ainsi été évoquée à maintes reprises (par exemple 1,2 et l'article de *J.P. Tassin*). Les études d'imagerie mettent quant à elles également en évidence l'activation (en réponse à divers stimuli et signaux subjectifs évoquant la drogue) de régions corticales telles que le cortex orbitofrontal, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur ainsi que l'**insula** (3,4,5,6,7), qui jouerait un rôle particulier dans les émotions et les sentiments conscients, notamment en raison de son implication dans