

Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Revue de la littérature. Partie 2

C. SUEUR(*), A. BENEZECH(**), D. DENIAU(***), B. LEBEAU(****), C. ZISKIND(*****)

Equipe Médecins du Monde, 62 bis avenue Parmentier 75011 Paris

(*) Psychiatre

(**) Chercheur

(***) Documentaliste

(****) Médecin

(*****) Psychiatre

Résumé

Après avoir traité de la place de l'usage thérapeutique des substances hallucinogènes dans les sociétés traditionnelles et de leur rôle dans les pratiques initiatiques et chamaniques, La seconde partie de ce dossier aborde la question de l'usage thérapeutique pour les substances suivantes: cannabis, LSD, kétamine, MDMA-Ecstasy, mescaline, ibogaïne, GHB. Pour chacune d'entre elle l'histoire montre une expérimentation et une pratique importante de l'usage thérapeutique, interdite dans un second temps dans les sociétés occidentales avec l'apparition des nouveaux modes de consommation à partir des années 1960. Pour cet article engagé une hypothèse mériterait d'être poursuivie dans l'approche culturelle, sociale et politique du problème des drogues: "n'y a t'il pas une erreur fondamentale à diaboliser les hallucinogènes (et le cannabis) et à empêcher tout usage socialement intégré, source d'hétéro-contrôle intégrateur, en particulier l'usage thérapeutique et l'usage festif ?". Débat particulièrement d'actualité en ce qui concerne l'usage thérapeutique de ces substances en soins palliatifs ou contre la douleur. Une revue de la littérature très complète et des travaux en cours est réalisée. Elle permet de constater la reprise d'essais thérapeutiques dans différents pays, par exemple: Raphael Mechoulam pour le cannabis (Israël), MAPS et Hefter Research Institute pour le LSD (USA), Krupitsky pour la kétamine (Russie), Grob pour le MDMA (USA), Grob, Lotsof (USA) et Mabit (Pérou) pour l'ibogaïne. Cet article présente 145 notes bibliographiques.

L'ibogaïne :

L'ibogaïne (*12-methoxyibogamine*, $C_{20}H_{26}N_2O$) est l'un des 12 alcaloïdes détectés dans les racines du *Tabernanthe iboga*, ou *eboka*, un arbuste hallucinogène d'Afrique équatoriale. Elle est utilisée en particulier au Gabon, à haute dose pendant la cérémonie d'admission à la société initiatique du Bwiti, ainsi que lors de rites religieux, et au cours de pratiques de médecine traditionnelle 118.

Il s'agit d'une tryptamine, proche de la psilocine et de la psilocybine (présents dans les différentes espèces de champignons hallucinogènes connus sous le terme générique de psilocybes), et de la diméthyltryptamine (DMT), que l'on retrouve également dans l'ayahuasca. C'est un hallucinogène à forte dose (onirophrénique), et plutôt un psychostimulant à faible dose, dont l'utilisation courante est plus proche de celle de la coca ou du khat. Ce fut, à la veille de la première guerre mondiale, un médicament antifatigue, stimulant et antidépresseur en vogue, sous l'appellation de « tablettes de Lambaréné ». Il fut même largement utilisé comme dopant chez les alpinistes, les cyclistes et les coureurs de fond, jusqu'en 1966.

Les premières études pharmacodynamiques sur cette plante ont été menées en France, au Muséum d'Histoire Naturelle, entre 1864 et 1905 pour la première période, puis entre 1950 et 1970 lorsque Robert Goutarel l'a « redécouverte » et étudiée au laboratoire de physiologie végétale du CNRS à Gif-sur-Yvette. Les recherches scientifiques actuelles sont essentiellement le fait d'équipes polonaises et américaines.

Il s'agit là, de façon similaire à l'ayahuasca avec les recherches de Jacques Mabit au Pérou, de Grob, Callaway et MacKenna au Brésil et aux USA, de l'exemple de l'utilisation « moderne » d'une plante « traditionnelle ». On se retrouve également avec l'ibogaïne, dans une situation proche de celle qui prévalait dans les années 60 aux USA avec la mescaline de synthèse, par ailleurs le principe actif du peyotl.

Une des différences consiste dans le fait que les propositions d'usage thérapeutique¹¹⁹ s'appuient moins sur les travaux des ethnologues décrivant les usages traditionnels, que sur des données neurophysiologiques et pharmacologiques les plus récentes, pouvant expliquer, si ce n'est justifier, la dimension biologique des capacités thérapeutiques de la substance¹²⁰.

118 STAFFORD P. : *Psychedelics Encyclopedia*, p.358.

GOLLNHOFER O., SILLANS R. : L'iboga, psychotrope africain, *Psychotropes*, 1983, 1, 1, 11-27.

FERNANDEZ J. W. : Tabernanthe iboga : l'expérience psychédélique et le travail des ancêtres, in Furst P. T., « *La chair des dieux. L'usage rituel des psychédéliques* », Paris, Seuil, 1974, 219-248.

FERNANDEZ J. W. : Bwiti - An ethnography of the religious imagination in Africa, USA, Princeton, Princeton University Press, 1982.

BARABE P. : La religion d'Eboga ou le Bwiti des Fanges, *Médecine Tropicale*, 1982, 12, 3, 251-257.

JANZEN J. M. : De l'ancienneté de l'usage des psychotropes en Afrique Centrale, *Psychotropes*, 1983, 1, 2, 105-107.

119 GOUTAREL R. et coll. : Pharmacodynamique et applications thérapeutiques de l'iboga et de l'ibogaïne, CNRS, Gif sur Yvette, France, 1992.

GOUTAREL R., GOLLNHOFFER O., SILLANS R. : Pharmacodynamics and the therapeutic applications of the iboga and ibogaine, *Psychedelic Monographs and Essays*, 1993, 6, 103.

GOUTAREL R., GOLLNHOFER O., SILLANS R. : L'iboga et l'ibogaïne contre la dépendance aux stupéfiants. Pharmacodynamie et applications psychothérapeutiques, *Psychotropes*, 1993, VIII, 3, 11-

27.

FRIEDMAN L. : Ibogaïne research : research protocol for the use of ibogaïne to interrupt the addictive process, dossier non publié, 1995, 40 p.

LOTSOF H. S. : Ibogaïne in the treatment of chemical dependence disorders : clinical perspectives, *Bulletin of the MAPS*, 1995, V, 3, 16-27 et (www.ibogaïne.desk.nl).

LUCIANO D. : Observations on Treatment with Ibogaïne, *The American Journal on Addictions*, 1998, 7, 1, 89-90.

MILLER R. : Iboga and ibogaïne : a new botanical drug for reprogramming psychoneurological pathologies, *Green Egg*, 1993, XXVI, 101.

THOREL J. : Iboga, la drogue antidroque, *Sciences et Avenir*, 1993, 555, 66-70.

120 BRODERICK P. A., PHELAN F. T., BERGER S. P. : Ibogaïne alters cocaine induced biogenic amine and psychostimulant dysfunction but not (3H)GBR-12935 binding to the dopamine transporter protein, *NIDA Research Monograph*, 1990, 285 p.

28 Dzoljic et coll. (1988), aux Pays-Bas, furent les premiers chercheurs à publier sur les capacités de l'ibogaïne à atténuer le syndrome de sevrage des opiacés. Puis ce fut au tour de l'équipe de Stanley D. Glick (1992), de l'Albany Medical Collège aux USA, de publier une recherche originale et un état de lieux concernant l'atténuation du syndrome de sevrage par l'ibogaïne.

Les publications se sont multipliées depuis, et deux conférences internationales ont été organisées sur les traitements par l'ibogaïne, la première lors de la conférence de l'International Council on Alcohol and Addiction à Amsterdam en juillet 1996, et la deuxième à New York en novembre 1999.

Sur le plan neurobiologique, l'ibogaïne bloque la stimulation de la dopamine mésolimbique et striatale, induite par la morphine et par la cocaïne entre autres. Le récepteur cérébral à NMDA (N-méthyl-D-aspartate) semble être impliqué dans cette base biologique des phénomènes addictifs, et ce, en ce qui concerne une grande variété de substances, y compris l'alcool, les opiacés et la cocaïne¹²¹.

Ces recherches suggèrent que l'ibogaïne est un antagoniste des récepteurs NMDA, ce qui pourrait expliquer ses propriétés « anti-addictives », démontrées chez les rongeurs, qui voient leur capacité d'auto-administration de cocaïne diminuer de 40 à 60 % après une seule prise

DZOLJIC E. D., KAPLAN C. D., DZOLJIC M. R. : Effects of ibogaïne on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in chronic morphine-dependent rats, *Archives International of Pharmacodynamic*, 1988, 294, 64-70.

MAISONNEUVE I. M., KELLER R. W., GLICK S. D. : Interactions between ibogaïne, a potential anti-addictive agent, and morphine : an in vivo microdialysis study, *European Journal of Pharmacology*, 1991, 199, 35-42.

MAISONNEUVE I. M., ROSSLMAN K. L., KELLER R. W., GLICK S. D. : Acute and prolonged

effects of ibogaïne on brain dopamine metabolism and morphine-induced locomotor activity in rats, *Brain Research*, 1992, 575, 69-73.

MOLINARI H. H., MAISONNEUVE I. M., GLICK S. D. : Dose dependence of ibogaine neurotoxicity, *Society of Neurosciences Abstracts*, 1994, 20, 1, 1236.

MOLINARI H. H., MAISONNEUVE I. M., GLICK S. D. : Ibogaine neurotoxicity : a re-evaluation, *Brain Research*, 1996, 737, 255-262.

POPIK P., LAYER R. T., SKOLNICK P. : 100 years of Ibogaine : neurochemical and pharmacological actions of a putative anti-addictive drug, *Pharmacological Reviews*, (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics), 1995, 47, 2, 235-253.

POPIK P., SKOLNICK P. : Pharmacology of ibogaïne and ibogaïne-related alcaloïds, chapitre 3, in "The Alcaloids", vol 52, 197-231, USA, San Diego, G.A Cordell Ed., 1999, (www.ibogaine.desk.nl).

HESLEY S., FILIPINK R. A., BOWEN W. D., RABIN R. A., WINTER J. C. : Behavioral and biochemical evidence for a nonessential 5-HT_{2A} component of the ibogaine-induced discriminative stimulus, *Pharmacological Biochemistry Behavior*, 1998, 59, 2, 419-425.

HESLEY S., FILIPINK R. A., BOWEN W. D., RABIN R. A., WINTER J. C. : The effects of sigma, PCP, and opiate receptor ligands in rats trained with ibogaine as a discriminative stimulus, *Pharmacological Biochemistry Behavior*, 1998, 59, 495-503.

HESLEY S., RABIN R. A., WINTER J. C. : The effects of Beta-carbolines in rats trained with ibogaine as a discriminative stimulus, *European Journal of Pharmacology*, 1998, 345, 139-143.

121 TRUJILLO K. A, AKIL H. : Inhibition of morphine tolerance and dependence by NMDA receptor antagonist MK-801, *Science*, 1991, 2512, 85-87.

POPIK P., LAYER R. T., SKOLNICK P. : The putative anti-addictive drug ibogaine is a competitive inhibitor of [3H] MK-801 binding to the NMDA receptor complex, *Psychopharmacology*, 1994, 114, 672-674.

POPIK P., LAYER R. T., FOSSOM L. H., et al. : NMDA antagonist properties of the putative antiaddictive drug, ibogaine, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995, 275, 753-760.

GLICK S. D., MAISONNEUVE I. M., PEARL S. M., MAN G. S., VISKER K. E. : Mechanism of action of ibogaine : interaction between kappa agonist and NMDA antagonist effects, *NIDA Research Monograph*, 1996.

LAYER R. T., SKOLNICK P., BERTHA C. M., KUEHNE M. E., POPIK P. : Modification of the expression of morphine dependence by ibogaine derivatives : relation to NMDA antagonist actions, *European Journal of Pharmacology*, 4, 1996, 309, 159-165.

29 d'ibogaïne, et de 60 à 80 % après des prises répétées à une semaine d'intervalle. Cette diminution persiste durant plusieurs semaines¹²².

Au vu de ces recherches, le National Institut of Drug Abuse américain a ajouté l'ibogaïne à la liste des substances dont l'activité, dans le traitement de la dépendance aux stupéfiants, doit être examinée. Il participe au financement de telles recherches par ailleurs soutenues par le MAPS.

Après les premières expérimentations par Howard S Lotsof sur lui-même en 1962/1963, et le dépôt de brevets par le même Lotsof¹²³ dans les indications de sevrage des différentes substances addictives, d'autres recherches ont été menées chez l'humain, afin de vérifier

l'efficacité de cette substance dans le cadre de la prise en charge des toxicomanies « lourdes », à la fois en Hollande (Simon G. Sheppard, à partir de 1989)¹²⁴ et aux USA (études de phase I, sur des volontaires sains, à l'Université de Médecine de Miami, Mash et coll.)¹²⁵.

Sheppard observe pour sa part des résultats mitigés : il ne pense pas que l'emploi de l'ibogaïne améliore fondamentalement la prise en charge des cocaïnomanes (quant à la permanence d'une interruption des pratiques addictives), mais il pense que ces effets sont intéressants dans le cadre de la prise en charge médicale du sevrage des opiacés, et que son utilisation facilite le travail psychothérapeutique lors du sevrage. L'expérimentation a été interrompue en Hollande, alors que trois des patientes sont mortes en cours de traitement, sans que la cause du décès ne soit imputée à l'ibogaïne¹²⁶.

Les études de phase II, avec des toxicomanes, devraient commencer prochainement aux USA à l'Université de Miami. Une étude semblable est également en cours à l'Université Ben Gourion du Négev (Dr. Moshe Kotler).

122 GLICK S. D., ROSSMAN K., STEINDORF S., MAISONNEUVE I. M., CARLSON J. N. : Effects and after-effects of ibogaïne on morphine self-administration in rats, *European Journal of Pharmacology*, 1991, 195, 341-345.

CAPPENDIJK S. L. T., DZOLJIC M. R. : Inhibitory effects of ibogaïne on cocaine self-administration in rats, *European Journal of Pharmacology*, 1994, 241, 261-265.

GLICK S. D., KUEHNE M. E., MAISONNEUVE I. M., BANDARAGE U. K., MOLINARI H. H. : 18-methoxycoronaridine, a nontoxic iboga alkaloid congener : effects on morphine and cocaine self-administration and on mesolimbic dopamine release in rats, *Brain Research*, 1996, 719, 29-35.
POPIK P., GLICK S. D. : Ibogaïne, a putatively anti-addictive alkaloid, *Drugs of the Future, Prou Science Ed.*, 1996, 21, 11, 1109-1115, (www.ibogaïne.desk.nl), + bibliographie.

123 LOTSOF H. S. : Rapid method for interrupting the narcotic addiction syndrome, U.S. Patent n°4,499,096, 1985.

LOTSOF H. S. : Rapid method for interrupting the cocaine and amphetamine abuse syndrome, U.S.

Patent n°4,587,243, 1986.

LOTSOF H. S. : Rapid method for attenuating the alcohol dependency syndrome, U.S. Patent n°4,857,523, 1989.

LOTSOF H. S. : Rapid method for interrupting or attenuating the nicotine/tobacco dependency syndrome, U.S. Patent n°5,026,697, 1991.

LOTSOF H. S. : Rapid method for interrupting or attenuating poly-drug dependency syndromes, U.S. Patent n°5,124,994, 1992.

124 SHEPPARD S. G. : A preliminary investigation of ibogaïne : case reports and recommendations for further study, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1994, 11, 4, 379, 385, (www.ibogaïne.desk.nl).

125 SANCHEZ-RAMOS J., MASH D. C., Ibogaïne research update : phase I human study, *Bulletin of the MAPS*, 1994, IV, 11.

MASH D. C., DOUYON R., HEARN W. L., SAMBOL N. C., SANCHEZ-RAMOS J. : A preliminary report on the safety and pharmacokinetics of ibogaïne, *Biological Psychiatry*, 1995.

MASH D. C. : Ibogaine in drug detoxification. From preclinical studies to clinical trials, Symposium on Maturation Issues in Behavioral Disorders, University of Limburg, Maastricht, The Netherlands, 1995, (www.ibogaine.desk.nl)..

MASH D. C., KOVERA C. A., BUCK B. E., NOREMBERG M. D., & coll. : Medication development of ibogaïne as a pharmacotherapy for drug dependence, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998, 844, 274-92.

126 LEVINE I. : Addiction "interrupter". Addicts say ibogaine eliminates craving for drugs like heroin and cocaine. Research has yet to support their claims, *The Journal (of Addiction Research Foundation)*, 1994, July/August, 12.

GRIFFITHS S. : NIDA to decide on trials for addiction "interrupter", *The Journal (of Addiction Research Foundation)*, 1995, May/June, 24, 3.

30 Howard S. Lotsof est largement soutenu aux USA par une association d'autosupport, l'ICASH (International Coalition for Addict Self-Help)¹²⁷, et par Act-Up, qui promeuvent depuis 1990 le « Staten Island » Project, mis en place par Lotsof, au travers de sa société NDA International, et en Hollande par le DASH (Dutch Addict Self-Help)¹²⁸.

Dans un autre domaine, Claudio Naranjo¹²⁹ a étudié dès 1969 les propriétés psychoactives de l'ibogaïne, en tant que substance facilitant les psychothérapies. Une recherche menée avec 30 patients, expérimentant une quarantaine de sessions d'ibogaïne montre que l'ibogaïne conduit à des états de rêve sans perte de conscience; à des doses de 4 à 5 mg/kg, les sujets éprouvent des impressions fantastiques, sans changement de perception de l'environnement, sans dépersonnalisation, ni altération du cours de la pensée. Il en conclut que l'ibogaïne peut être utilisée comme catalyseur du processus psychothérapeutique.

Comme pour la kétamine, qui exerce une action spécifique sur les récepteurs NMDA, il a été décrit avec l'iboga, que ce soit par les ethnologues travaillant sur les cérémonies initiatiques du Bwiti, ou lors d'expérimentations psychédéliques, la productions d'états similaires aux NDE (near death expériences).

Extrait de : http://www.toxibase.org/Pdf/Revue/dossier_halluc2.pdf