



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022 - 2023

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 10 Juillet 2023 à POITIERS
par Monsieur **LIVONNEN Marc**

La diméthyltryptamine (DMT), une molécule psychédélique et endogène : étude de ses effets sur l'organisme et de son utilisation thérapeutique potentielle

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur en toxicologie

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences (co-directeur)
Monsieur BARBIER Denis, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame BAUDIN-HAJRI Cécile, praticien attaché Centre Hospitalier Henri Laborit



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Table des matières

Liste des abréviations	5
Liste des figures	6
Liste des tableaux	8
Introduction.....	9
Partie 1 : Les psychédéliques	10
I. Définition.....	10
A. Étymologie	10
B. Classification des hallucinogènes	11
II. Les molécules psychédéliques.....	13
A. Les psychédéliques classiques.....	13
B. Les phényléthylamines.....	17
III. Caractéristiques des psychédéliques	20
A. Effets de l'expérience psychédélique.....	20
B. Thérapie assistée par les psychédéliques	24
C. Statut réglementaire	26
D. Place dans la recherche	26
Partie 2 : La diméthyltryptamine.....	28
I. La présentation de la DMT.....	28
A. Découverte.....	28
B. Aspects physico-chimiques	28
C. Pharmacocinétique.....	31
D. Pharmacodynamie.....	35
II. Un usage traditionnel : l'ayahuasca	39

A.	Description	39
B.	Composition	40
III.	La DMT endogène.....	45
A.	Historique	46
B.	Biosynthèse	46
C.	Fonctions	49
Partie 3 : Le potentiel d'utilisation en thérapeutique de la DMT		54
I.	Voies d'administration de la DMT	54
A.	Voie orale avec inhibition des MAO	54
B.	Voies parentérales.....	55
C.	Voie orale sans IMAO	56
D.	Autres voies	57
II.	Perspectives thérapeutiques.....	58
A.	Psychiatrie	58
B.	Protection cellulaire	62
C.	Autres	64
Conclusion		67
Bibliographie.....		69

Liste des abréviations

AADC : Acide L-aminé aromatique
décarboxylase

AMPc : Adénosine monophosphate

DAG : Diacylglycerol

DMT : Diméthyltryptamine

D₄DMT : $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tétradeutéro-DMT

DMT-NO : DMT-N oxyde

GABA : Acide gamma amino-butyrrique

HML : Harmaline

HMN : Harmine

MAO : Inhibiteur des monoamines oxydases

INMT : indoethylamine N-methyltransférase

IP₃ : inositol triphosphate

IV : Intraveineux

LAH : Hydrure de lithium et d'aluminium

LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique

MADRS : Montgomery-Asberg Depression
Rating Scale

MAO : Monoamine oxydase (MAO-A = MAO
de type A)

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-
méthylamphétamine

NMDA : Acide-N-méthyl-D-aspartique

NMT : N-méthyltryptamine

OFDT : Observatoire français des drogues et
des toxicomanies

PAP : Psychothérapie assistée par les
psychédéliques

PCP : Phéncyclidine

PLC : Phospholipase C

PTP : Pore de perméabilité mitochondrial

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SAM S-adénosyl-L-méthionine

TAAR : Récepteurs associés aux « trace
amines »

THH : Tetrahydroharmine

3-IAA : Acide 3-indole acétique

5-HT : Sérotonine

5-MeO-DMT : 5-méthoxy-
diméthyltryptamine

Liste des figures

Figure 1 : Tryptamine	13	Figure 18 : Chronologie des effets induits par les psychédéliques	23
Figure 2 : Sérotonine (5-HT)	13	Figure 19 : Scores selon l'échelle OAV en fonction de différentes molécules hallucinogènes.....	24
Figure 3 : Diméthyltryptamine.....	14, 28	Figure 20 : Proximité structurale de la mélatonine, du zolmitriptan et du rizatriptan avec la DMT	29
Figure 4 : Profil d'affinité de la DMT à différents récepteurs selon Ray	14	Figure 21 : Les deux types de synthèse chimique de la DMT	30
Figure 5 : 5-MeO-DMT	15	Figure 22 : Profil pharmacocinétique de la DMT.....	32
Figure 6 : Profil d'affinité de la 5-MeO-DMT à différents récepteurs selon Ray	15	Figure 23 : Métabolisme de la DMT	33
Figure 7 : Psilocybine	16	Figure 24 : Évolution de la concentration d'IAA en fonction de la concentration de DMT	34
Figure 8 : Psilocine	16	Figure 25 : Concentration de DMT au cours du temps et effets neuropsychologiques lors d'une injection IV (0.4 mg/kg) en bolus selon Gallimore et Strassman	35
Figure 9 : Profil d'affinité de la Psilocine à différents récepteurs selon Ray	16	Figure 26 : Conséquences de l'activation des récepteurs 5HT-2 _{A-C} par la DMT	37
Figure 10 : Ibogaïne	16	Figure 27 : Structures chimiques des principaux composants actifs de l'ayahuasca	41
Figure 11 : LSD	17	Figure 28 : Photographies de <i>Banisteriopsis caapi</i>	43
Figure 12 : Profil d'affinité du LSD à différents récepteurs selon Ray	17	Figure 29 : Photographie de <i>Psychotria viridis</i>	43
Figure 13 : 2-Phényléthylamine	17		
Figure 14 : Mescaline	18		
Figure 15 : Profil d'affinité de la Mescaline à différents récepteurs selon Ray	18		
Figure 16 : MDMA	18		
Figure 17 : Profil d'affinité de la MDMA à différents récepteurs selon Ray	18		

Figure 30 : Biosynthèse de la DMT.....47

Figure 31 : Western blot montrant la présence d'INMT chez les rats sauvages et son absence chez les rats génétiquement modifiés.....48

Figure 32 : Activité enzymatique liée aux tryptamines dans des cellules cérébrales et pulmonaires de rats sauvages et de rats génétiquement modifiés48

Figure 33 : Chromatographie permettant la mise en évidence de la NMT et de la DMT dans des cellules d'E. Coli exprimant de l'INMT humaine, de rat et de lapin.....49

Figure 34 : Estimation de la concentration de DMT en fonction du temps selon le modèle de Gallimore et Strassman pour une administration IV en continue.....55

Figure 35 : Structure de la D₄DMT.....57

Figure 36 : Score MADRS en fonction du temps à la suite d'une prise d'ayahuasca.....59

Figure 37 : Illustration de l'effet psychoplastogène des analogues de la DMT...61

Figure 38 : Schéma du mécanisme de transition de perméabilité mitochondriale par le PTP.....63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification chimique des hallucinogènes psychédéliques.....	19
Tableau 2 : Comparaison des deux types de psychothérapie assistée par psychédélique.....	25
Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques de la DMT.....	30
Tableau 4 : Processus d'injection de la DMT dans l'étude de Good et al. en 2023.....	32
Tableau 5 : Analyses quantitative d'ayahuasca : concentration et doses.....	42

Introduction

La diméthyltryptamine est une molécule chimiquement simple qui est souvent définie comme étant un hallucinogène endogène. C'est d'ailleurs de cette manière que Rick Strassman l'a définie dans les années 90. La première phrase de sa proposition d'étude déposée au comité d'éthique pour la recherche humaine de l'université du Nouveau Mexique est la suivante : « Ce projet entamera un réexamen de la psychobiologie humaine de la tryptamine, hallucinogène stupéfiant, N,N-diméthyltryptamine (DMT), qui est aussi un hallucinogène endogène ». C'est grâce à ce projet que la recherche sur cette molécule a pu reprendre dans les années 90. Ce regain d'intérêt, nous permet à ce jour d'avoir une plus grande connaissance sur le sujet. Cependant de nombreuses zones d'ombre persistent sur la compréhension de son mode d'action et de son rôle exact dans l'organisme.

Par conséquent, ce travail a pour objectif :

- de préciser la classification de la DMT en définissant ce qu'est un psychédélique
- de décrire la DMT dans le but de chercher à comprendre son action lorsqu'elle est apportée de manière exogène ou endogène
- de proposer des pistes d'utilisation de la DMT en thérapeutique

Dans la première partie de ce travail, nous allons nous intéresser à la classification de la diméthyltryptamine en tant qu'hallucinogène psychédélique. Nous allons donc expliquer ce que sont les molécules psychédéliques et décrire leurs spécificités.

La deuxième partie décrira les caractéristiques physico-chimiques et pharmacologiques de la DMT et elles seront illustrées par la description d'une boisson psychédélique traditionnelle d'Amérique du sud : l'Ayahuasca. Cela nous permettra ensuite de définir le caractère endogène de la diméthyltryptamine. Comment est-elle synthétisée dans l'organisme ? Comment fonctionne-t-elle ? Quel est son rôle ? Nous allons chercher à répondre à ces questions à l'aide des différentes études réalisées sur le sujet.

Enfin, dans la dernière partie, nous allons explorer les perspectives d'utilisation thérapeutique de cette molécule. Nous allons étudier les moyens d'administration de la DMT et les différentes pistes permettant d'envisager une utilisation thérapeutique des propriétés psychédéliques et physiologiques décrites dans les parties précédentes.

Partie 1 : Les psychédéliques

Dans cette partie nous allons chercher à décrire ce qu'est un psychédélique, comment les classer et quelles sont les spécificités de cette famille.

I. Définition

A. Étymologie

Pour commencer nous allons définir le terme psychédélique. Selon le dictionnaire de l'académie française, psychédélique se dit d'une substance qui entraîne des hallucinations et exacerbe les sensations. *Par extension* : un état psychédélique correspond à ce qui résulte de l'absorption d'une telle substance. *Par analogie* : ce terme peut servir à décrire quelque chose dont les effets rappellent ceux d'une drogue hallucinogène ou que l'on croirait conçu sous son emprise (exemples : une musique, un décor psychédélique). (1)

L'origine de ce mot provient de l'anglais *psychedelic*. Il a été inventé lors d'un échange épistolaire en 1956 entre Aldous Huxley, un écrivain, romancier et philosophe britannique, et Humphry Osmond, un psychiatre britannique. Ils cherchaient à désigner ces substances nouvellement découvertes. Huxley a terminé sa lettre avec le terme *phanerothyme* (contraction de deux mots grecs anciens *phaneroen* et le nom *Thymos* que l'on peut traduire par « qui rend l'âme visible »). Osmond a par la suite répondu avec le terme *psychedelic*, contraction également de deux termes grecs voulant significativement dire la même chose (*psukhê*, « souffle, vie, âme », et *dêloûn*, « rendre visible, montrer, faire voir »). Ce dernier mot est donc resté dans le vocabulaire pour désigner ces substances psychoactives.

Ces molécules sont souvent désignées par le terme hallucinogène, qui suggère que ces substances provoquent principalement des hallucinations et cela met l'accent sur les effets perceptifs et visuels. Mais cela ne rend pas compte de la totalité de l'expérience. Le Dr. Rick Strassman, dans son livre « DMT, la molécule de l'esprit » préfère le terme psychédélique car les hallucinations provoquées écartent des propriétés également recherchées par l'utilisation de ces substances, notamment « l'euphorie, une perspicacité intellectuelle ou spirituelle, et la dissolution

des frontières physiques du corps. Les psychédéliques vous montrent ce qu'il y a dans votre mental, les pensées et sentiments subconscients qui y sont cachés »(2). De plus le terme hallucinogène regroupe d'autres molécules psychoactives mais qui ne sont pas considérées comme étant psychédéliques (3). Il faut donc comprendre que les psychédéliques sont des hallucinogènes mais que ces derniers ne sont pas tous considérés comme étant psychédéliques.

B. Classification des hallucinogènes

Les hallucinogènes sont des substances psychoactives qui modifient ponctuellement le fonctionnement du système nerveux central en inhibant ou en activant certains récepteurs spécifiques. Les produits hallucinogènes peuvent être soit naturels, soit synthétiques. Il en existe 3 classes :

1) Les hallucinogènes délirants

Ce sont des molécules de type anticholinergiques qui induisent des délires et des hallucinations conséquentes. Elles vont entraîner une désorientation spatio-temporelle, une perte du rapport à la réalité et une confusion mentale importante. Des troubles mnésiques sont aussi typiques de cette catégorie d'hallucinogènes (4). Une sécheresse buccale, une mydriase associée à des troubles de l'accommodation sont également retrouvées en raison du blocage des récepteurs cholinergiques périphériques.

On y classe des molécules comme l'atropine, la scopolamine et même des antihistaminiques avec une activité anticholinergique comme la diphenhydramine. On peut donc considérer que la belladone (*Atropa belladonna*) (5) et le datura (*Datura stramonium*) (6) sont des plantes contenant des hallucinogènes délirants.

Ces anticholinergiques sont toxiques à fortes doses. Étant donné que ces molécules peuvent être retrouvées dans la nature, mais aussi dans des spécialités pharmaceutiques (dont certaines en vente sans ordonnance), il existe un risque quant à leur possible utilisation à des fins hallucinogènes.

2) Les hallucinogènes dissociatifs

Ces substances vont entraîner une sensation de décorporation et une analgésie en fonction de la dose administrée. Une analgésie importante et une perte de la mémoire sont observées au-delà de la dose anesthésique. En dessous de ce seuil, ce sont plutôt les effets dissociatifs qui vont s'exprimer. Il y aura une impression de « sortir de son corps » et parfois un sentiment de flottaison au-dessus de son corps.

On y retrouve :

- Antagonistes des récepteurs de NMDA :
 - Dextrométhorphan
 - Phéncyclidine (PCP)
 - Kétamine
- Agonistes des récepteurs GABA : Muscimole, acide iboténique (retrouvés dans des champignons comme par exemple *Amanita muscaria*.) (7)
- Agonistes des récepteurs opioïde Kappa : Salvinorine A (retrouvé dans une plante la *Salvia divinorum*) (8)
- Protoxyde d'azote

Les hallucinogènes dissociatifs ont pour la plupart un effet dépresseur du système nerveux central et sont donc toxiques à fortes doses. Comme pour les hallucinogènes délirants, il existe un risque non négligeable d'utilisation de ces substances car elles sont répandues à l'état naturel ainsi que dans des spécialités pharmaceutiques.

3) Les hallucinogènes psychédéliques

Les psychédéliques vont provoquer une altération de la perception sensorielle, des émotions. Ils vont rarement provoquer une hallucination sans objet, c'est-à-dire sans apporter un stimulus externe. Ce sont plus des illusions dues à une déformation de la perception (apparition de motifs géométriques intensification ou changement des couleurs observées,...).

Les effets provoqués par les psychédéliques sont très caractéristiques de cette classe. Ce sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques. En 1984, Glennon met en évidence le rôle de ces récepteurs dans les mécanismes d'action des psychédéliques (9).

Le sujet de ce travail, la DMT, fait partie de cette dernière catégorie. Par conséquent, nous allons étudier cette classe de façon plus approfondie.

II. Les molécules psychédéliques

Les hallucinogènes psychédéliques sont composés de deux familles : les dérivés indoliques de type tryptamine appelés aussi psychédéliques classiques, et les phényléthylamines. Dans son étude nommée « Psychedelics and the Human Receptorome » (10), Thomas S. Ray compare les affinités de 35 molécules (dont des molécules psychédéliques) avec différents récepteurs. C'est grâce à ces données que les profils de liaisons aux différents récepteurs ont été réalisés. On remarque qu'ils ont tous le point commun d'agir au niveau du système sérotoninergique.

A. Les psychédéliques classiques

Ce sont des dérivés indoliques de type tryptamine (Figure 1). C'est un alcaloïde qui est constitué d'un noyau indole auquel se lie une éthylamine. Il fait partie du groupe des monoamines.

La sérotonine, est apparentée à la tryptamine. En effet si on ajoute un groupement hydroxyle en position 5 à son noyau indole, on obtient de l'hydroxytryptamine (5-HT) appelée également sérotonine (Figure 2). Ce qui explique donc la forte affinité des psychédéliques classiques aux récepteurs de la famille de ce neurotransmetteur.

1) La Diméthyltryptamine

La N,N-diméthyltryptamine ou DMT (figure 3) est une molécule structurellement simple. Il suffit d'ajouter deux groupes méthyl à la molécule tryptamine et on obtient ce psychédélique. Cette structure peut être synthétisée chimiquement. Elle est également présente de façon naturelle dans des plantes des familles *Psychotria* ou *Anadenanthera*. Pour la fabrication de l'ayahuasca, un breuvage traditionnel hallucinogène utilisé en Amérique du sud qui contient de la DMT, c'est

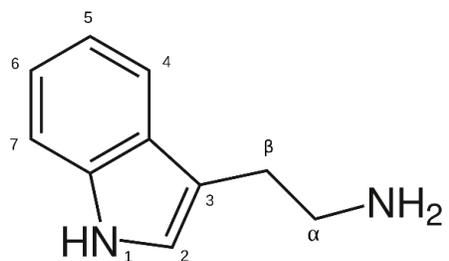


Figure 1. – Tryptamine

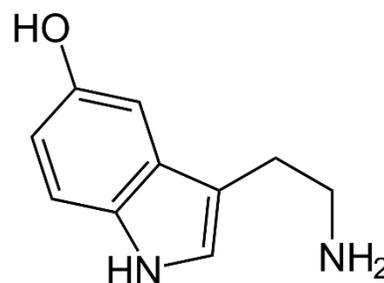


Figure 2. – Sérotonine (5-HT)

notamment *Psychotria viridis* et *diplopterys cabreana* qui sont le plus souvent utilisés (11). Il a été démontré que la DMT est présente dans l'organisme des mammifères (12). C'est un puissant psychédélique, mais aussi le premier hallucinogène endogène découvert (13).

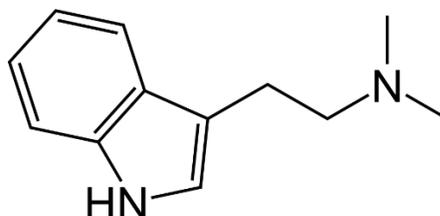


Figure 3. – Diméthyltryptamine

Lorsqu'on observe le profil de liaison de la DMT selon Thomas S. Ray (10), on remarque une grande affinité à de multiples récepteurs de la sérotonine (en beige). Cette étude a montré également que cette molécule avait la plus grande affinité concernant 3 récepteurs sérotoninergiques (5HT-7, 5HT-1d et 5HT-1e) en comparaison des 35 autres molécules hallucinogènes testées. On voit une affinité envers les récepteurs adrénergiques (en vert). Comme pour les phényléthylamines que l'on verra par la suite, il y a une liaison avec les récepteurs de l'imidazoline de type 1. Il faut également souligner la fixation au récepteur sigma1, une notion importante pour définir son rôle dans l'organisme et son utilisation thérapeutique potentielle.

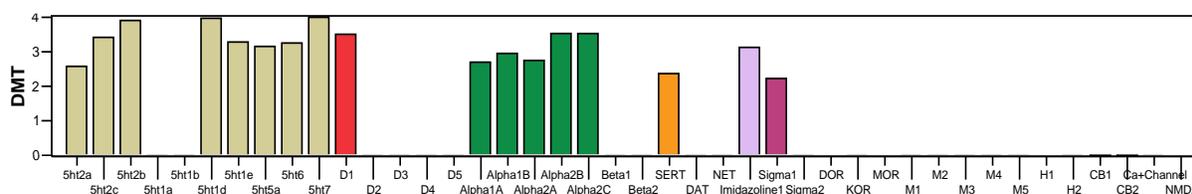


Figure 4. – Profil d'affinité de la DMT à différents récepteurs selon Ray

2) La 5-méthoxy-diméthyltryptamine

La 5-MeO-DMT est une substance psychédélique très proche de la DMT. Elle diffère par l'ajout d'un groupe méthyl et d'un oxygène en position 5 (figure 5). La plupart des plantes qui possèdent de la DMT, contiennent aussi de la 5-MeO-DMT. Elle est donc souvent utilisée de la même façon et la confusion entre ces deux psychédéliques est très fréquente. On retrouve cette molécule à l'état naturel dans le venin d'un crapaud en Amérique centrale : le *Bufo alvarius*.

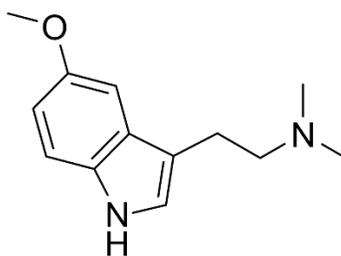


Figure 5. – 5-MeO-DMT

Son profil d'affinité est légèrement différent de celui de la DMT malgré leur ressemblance de conformation. On remarque une diminution de la liaison aux récepteurs adrénergiques, une absence de liaison au récepteur sigma1 et une fixation plus variée aux sites dopaminergiques (en rouge) (Figure 6).

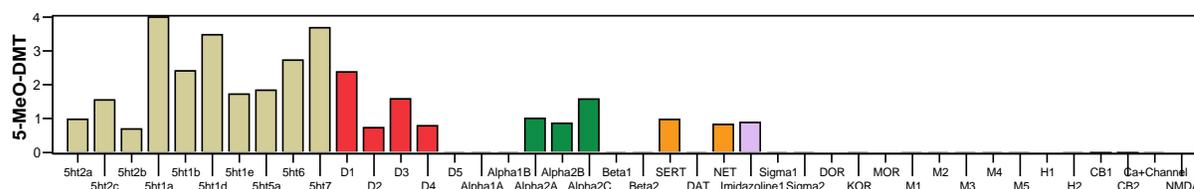


Figure 6. – Profil d'affinité de la 5-MeO-DMT à différents récepteurs selon Ray

3) La Psilocybine / Psilocine

La psilocybine (figure 7) est un alcaloïde qu'on retrouve dans les champignons de genre *Psilocybe*. La synthèse chimique est également possible, mais elle est difficile et onéreuse. Elle est donc rarement effectuée. Son nom chimique est 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine. Cette molécule est métabolisée en Psilocine (figure 8), sa forme active, qui va alors entraîner ses effets psychédéliques. La présence d'un groupement hydroxyle en position 4 permet de la différencier de la DMT. C'est un agoniste mixte des récepteurs à la sérotonine. On remarque une plus faible activité relative aux catécholamines (Dopamine, noradrénaline, adrénaline) (figure 9).

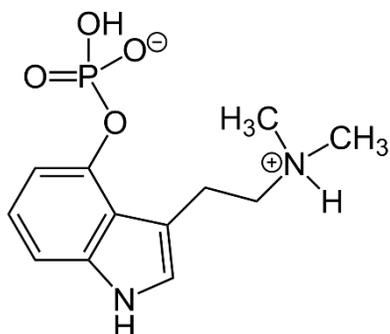


Figure 7. – Psilocybine

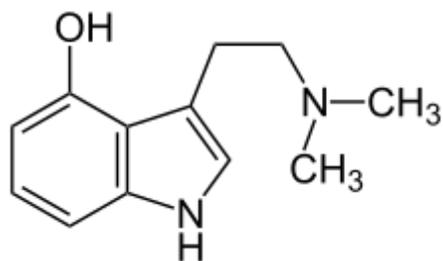


Figure 8. – Psilocine

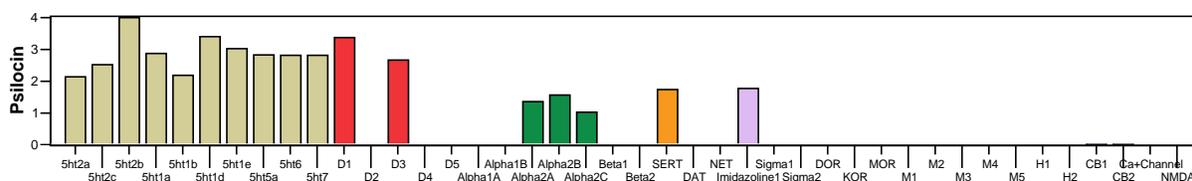


Figure 9. – Profil d'affinité de la Psilocine à différents récepteurs selon Ray

4) L'Ibogaine

L'ibogaïne (figure 10) ou 12-methoxyibogamine est un alcaloïde isolé de l'iboga, une plante de la famille des Apocynaceae, qui pousse en Afrique. Elle est utilisée à des fins rituelles dans plusieurs tribus d'Afrique de l'ouest. Sa formule est plus complexe et s'éloigne plus des molécules abordées jusqu'ici. C'est pourquoi les récepteurs ciblés sont aussi tout à fait différents. Un seul récepteur à la sérotonine est concerné : le 5HT- 2a. L'ibogaïne est un antagoniste NMDA, agoniste sigma2 et opioïde (κ et μ).

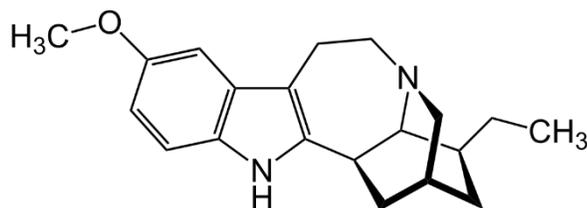


Figure 10. – Ibogaïne

5) Le LSD

Le Diéthylamide de l'acide lysergique, ou LSD (Figure 11), est le plus connu des psychédéliques. C'est un dérivé de composé issu de l'ergot de seigle, *Claviceps purpurea*. Il a été synthétisé pour la première fois en 1938. Albert Hoffmann l'expérimente accidentellement en 1943 ce qui a permis de découvrir ses effets psychoactifs. Il est actif à très faible dose.

Le LSD est un agoniste sérotoninergique. On remarque également une affinité pour les récepteurs à la dopamine sans être sélectif (figure 12).

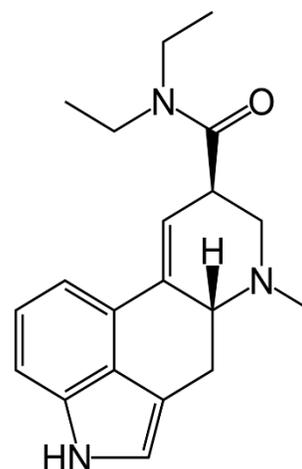


Figure 11. – LSD

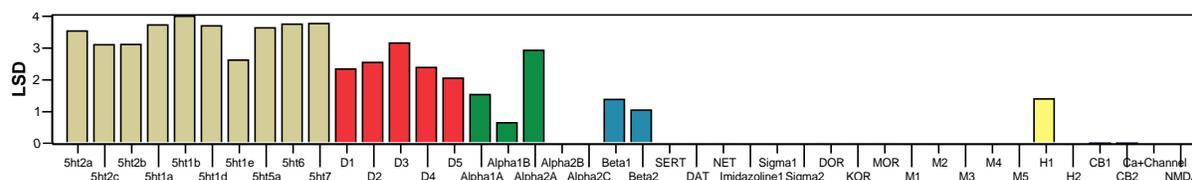


Figure 12. – Profil d'affinité du LSD à différents récepteurs selon Ray

B. Les phényléthylamines

La phényléthylamine est un composé aromatique, présentant un groupe amine attaché à un groupe éthyle qui est lui-même relié à un benzène (figure 13). Ce noyau peut être retrouvé dans la structure d'alcaloïdes, de neurotransmetteur, d'hormones, mais aussi de deux hallucinogènes psychédéliques.

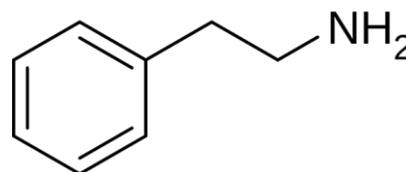


Figure 13. – 2-Phényléthylamine

1) La mescaline

Extrait de plusieurs espèces de cactus, en particulier le Peyotl, la 3,4,5-triméthoxyphényléthylamine, ou mescaline (Figure 14) est un psychédélique consommé notamment lors de rituels religieux. C'est une phényléthylamine avec 3 groupements méthoxy. Son activité psychédélique est faible par rapport aux substances vues précédemment.

C'est un agoniste sérotoninergique, mais aussi adrénérgique (Figure 15). On remarque une affinité au récepteur à l'imidazoline de type 1. Ce dernier est impliqué dans le fonctionnement du système nerveux sympathique et de la tension artérielle (14)

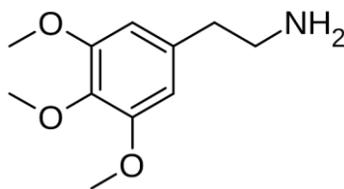


Figure 14. – Mescaline

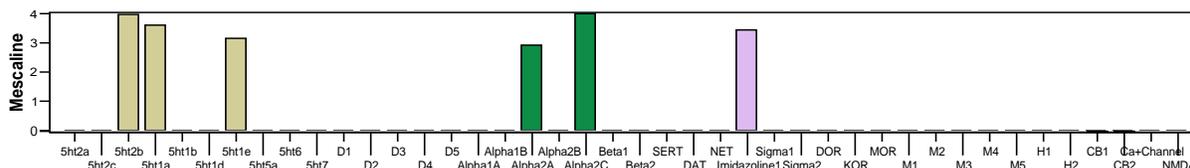


Figure 15. – Profil d'affinité de la Mescaline à différents récepteurs selon Ray

2) La MDMA

La 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine, ou MDMA (Figure 16) est un dérivé amphétaminique de synthèse qui a des effets psychédéliques. Elle a aussi des propriétés stimulantes et entactogènes (qui facilitent le contact, génèrent de l'empathie) (4). C'est une molécule chirale (énantiomères R et S) basée sur un noyau phényléthylamine, qui a été synthétisée pour la première fois en 1891.

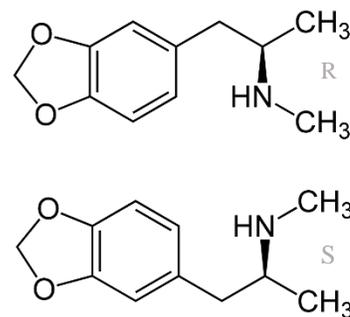


Figure 16. – MDMA

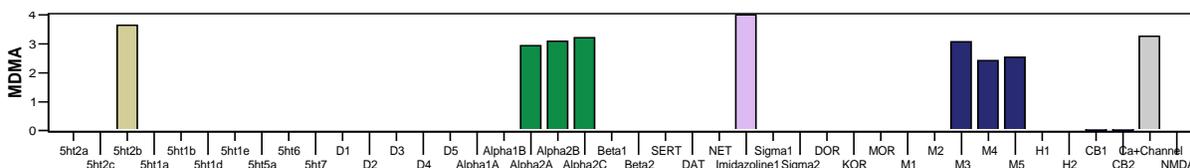


Figure 17. – Profil d'affinité de la MDMA à différents récepteurs selon Ray

C'est une amphétamine qui favorise la libération de sérotonine et qui inhibe sa recapture. On a également une affinité aux récepteurs adrénergiques et muscariniques (figure 17). Tout comme la mescaline, il y a une liaison avec le récepteur à l'imidazoline de type 1.

Voici une synthèse (Tableau 1) de cette classification chimique des hallucinogènes psychédéliques.

Classe	Molécule	Mode d'action	Source
Psychédéliques classiques : Dérivés indoliques de type tryptamine	DMT	Agoniste 5-HT Agoniste D1, $\alpha 1$, $\alpha 2$ Agoniste $\sigma 1$, imidazoline 1	Naturelle : - Diverses plantes (ex : <i>Psychotria viridis</i> et <i>diplopterys cabreana</i>) - Dans l'organisme des mammifères
	5-MeO-DMT	Agoniste 5-HT Agoniste D1	Naturelle : - Plantes (notamment celle qui contiennent de la DMT) - Venin de crapaud (<i>Bufo alvarius</i>)
	Psilocybine / Psilocine	Agoniste 5-HT	Naturelle : Champignons hallucinogène de type <i>Psilocybe</i>
	Ibogaïne	Agoniste 5-HT-2a Antagoniste NMDA Agoniste $\sigma 2$ Agoniste opioïde κ et μ	Naturelle : Iboga
	LSD	Agoniste 5-HT Agoniste dopaminergique Agoniste adrénergique	Semi-synthétique issu de l'ergo de seigle (<i>Claviceps purpurea</i>)
Phényléthylamines	Mescaline	Agoniste 5-HT, Agoniste $\alpha 2$ Agoniste imidazoline 1	Naturelle : cactus (peyotl)
	MDMA	Agoniste 5-HT-2b, + inhibition de la recapture de la sérotonine Agoniste imidazoline 1	Synthétique

III. Caractéristiques des psychédéliques

Nous avons répertorié et classé les différents psychédéliques selon leur forme chimique. Nous avons également évoqué leur mode d'action et leurs provenances. Nous allons maintenant nous intéresser aux caractéristiques spécifiques de cette famille.

Ces substances ont été utilisées depuis de nombreuses années par différentes civilisations sur tous les continents. Elles ont été manipulées par des chamans ou des prêtres lors de diverses cérémonies. On les considérait donc comme des substances enthéogènes, c'est-à-dire qu'elles sont utilisées à des fins religieuses, spirituelles ou chamaniques; car elles ont la capacité de provoquer un état de conscience modifié.

A. Effets de l'expérience psychédélique

Dans cette partie, nous allons explorer les effets neuropsychologiques des hallucinogènes psychédéliques. Pour ce travail, plusieurs sources ont été utilisées notamment celles-ci :

- L'enquête de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) datant de 2006 appelée « usages contemporains de plantes et champignons hallucinogènes » (15). C'est une observation de terrain qui est réalisée auprès de plusieurs usagers de produits psychoactifs. Ils y évoquent en particulier les effets ressentis lors de la consommation de divers agents psychédéliques.

- « réémergence de la médecine psychédélique » de Ljuslin et Schaller en 2017 (16), qui présente les effets neuropsychologiques des hallucinogènes.

- Une étude publiée en 2010 adaptant un questionnaire développé pour la recherche, dans le but d'obtenir un score permettant l'évaluation des modifications des états de conscience (17). Ce questionnaire est connu sous le nom d'échelle OAV, une abréviation qui correspond aux noms allemands des 3 parties principales du questionnaire initial.

- « Le manuel de réduction des risques des psychédéliques » (18) de la Société Psychédélique Française, une association qui s'intéresse à l'étude interdisciplinaire des substances psychédéliques. C'est un manuel qui a pour but d'expliquer et de réduire les risques associés à leur

consommation illégale. Dans cet ouvrage, une partie est dédiée à la description des effets possibles lors d'une telle expérience.

1) Le set and setting

Les psychédéliques ont des effets variés qui sont difficilement prévisibles. Ils dépendent du contexte émotionnel et environnemental. Il faut donc introduire la notion de *Set and setting*.

Le « *set* » fait référence à la personne qui consomme la substance. Le sujet a-t-il déjà vécu une expérience psychédélique ? Connait-il la substance consommée ? Est-ce qu'il s'attend à un effet en particulier ? Est-il plutôt confiant ou méfiant ? L'état de santé du sujet, comme la fatigue ou l'humeur (heureux, triste), ou un éventuel trouble psychiatrique (anxiété, dépression, schizophrénie, bipolarité) peut influencer le ressenti d'une expérience psychédélique. Tous ces facteurs sont susceptibles de modifier la nature et les effets de l'expérience. Le « *set* » correspond donc aux dispositions mentales et physiques de l'individu.

Le « *setting* » fait référence à l'environnement entourant le sujet. Les états mentaux sont modifiés au cours d'une expérience psychédélique. La personne peut ressentir une angoisse, une tristesse, une peur, mais aussi du bien-être, de la sérénité, du bonheur. Ces changements d'état sont influencés par l'environnement. Cela peut être tout simplement l'endroit dans lequel le sujet se trouve (environnement familial, couleurs, luminosité, à l'intérieur, à l'extérieur). De manière générale, tout stimulus sensoriel peut avoir une influence : musique, silence, images, odeurs, etc...

Le *set and setting* correspond donc aux nombreux facteurs, qu'ils soient contextuels ou liés directement à la personne, qui vont influencer l'aspect (positif ou négatif) d'une expérience psychédélique.

Le *bad trip* qui peut être provoqué par l'utilisation de ces substances est donc intimement lié à la notion de *set and setting*. Il se traduit par une peur, une anxiété, une paranoïa avec un sentiment de panique, pouvant entraîner un comportement agressif et même mettre en danger le sujet. Il faut donc un *set and setting* positif (environnement calme, bonne préparation, un guide, etc...) pour limiter l'apparition d'un *bad trip*.

2) Effets sensoriels

Les effets sensoriels les plus communs correspondent à une altération de la perception visuelle et peuvent se manifester les yeux ouverts ou fermés. Ce sont des pseudo-hallucinations, qui entraînent des effets visuels variés. Il peut y avoir une augmentation ou une modification de la perception des couleurs, une luminosité perçue comme plus intense. On peut observer des distorsions visuelles, comme par exemple le phénomène « d'after-images » (Perceptions visuelles qui continuent d'apparaître dans le champ visuel après que l'exposition de l'image originale a cessé). La perception de la sensation de profondeur peut être complètement modifiée, c'est-à-dire que la personne a des difficultés à estimer la distance qui le sépare des objets qui l'entourent. Enfin, des motifs géométriques divers peuvent apparaître sous forme de patterns visuels colorés ou de figures kaléidoscopiques.

Les effets peuvent également affecter les autres sens. Il peut y avoir des déformations et des hallucinations auditives. Une modification de la perception du toucher peut être ressentie, c'est notamment le cas avec la MDMA et son activité entactogène.

Les mélanges des sens sont également possibles. En effet, la synesthésie (du grec *syn*, union, et *aesthesis*, sensation), est un phénomène qui consiste en un liage sensoriel inhabituel, dans lequel certains stimuli évoquent automatiquement une perception additionnelle (19). Pour simplifier, cela correspond à la sensation « d'entendre » des couleurs, « de voir ou d'observer » une musique ou toute autre combinaison possible de mélange des sens.

3) Effets cognitifs

Les effets cognitifs sont caractérisés par des altérations de la pensée et des émotions. Il y a une intensification des émotions de manière générale. Lors d'une expérience psychédélique négative ou un *bad trip*, une anxiété intense peut être ressentie. Les différentes altérations sensorielles induisent une diminution de la concentration. Il y a un phénomène de distorsion de la perception temporelle et des troubles mnésiques.

4) Effets spirituels

Il y a une perte de la conscience de soi, un assouplissement des schémas de pensées et une levée des défenses psychologiques qui sont retrouvés lors d'une expérience psychédélique

entraînant un sentiment d'unité de la personne ayant consommé un psychédélique avec son environnement.

Il y a donc souvent une expérience psycho-spirituelle lors d'une prise de substance psychédélique ce qui explique son utilisation enthéogène.

Lors de l'administration d'une forte dose, un état mystique ou de *peak experience* (voir figure 19) peut être ressenti. Cette expérience psychédélique intense peut inciter à des changements de personnalité et à une amélioration de l'humeur à moyen et long terme.

Bien évidemment les effets dépendent aussi de la molécule utilisée. C'est ce que l'on peut voir sur la figure 18, qui compare le nouveau et l'ancien questionnaire OAV. On voit par exemple que pour les altérations des perceptions visuelles et des synesthésies, la psilocybine et la MDMA ont un profil très différent.

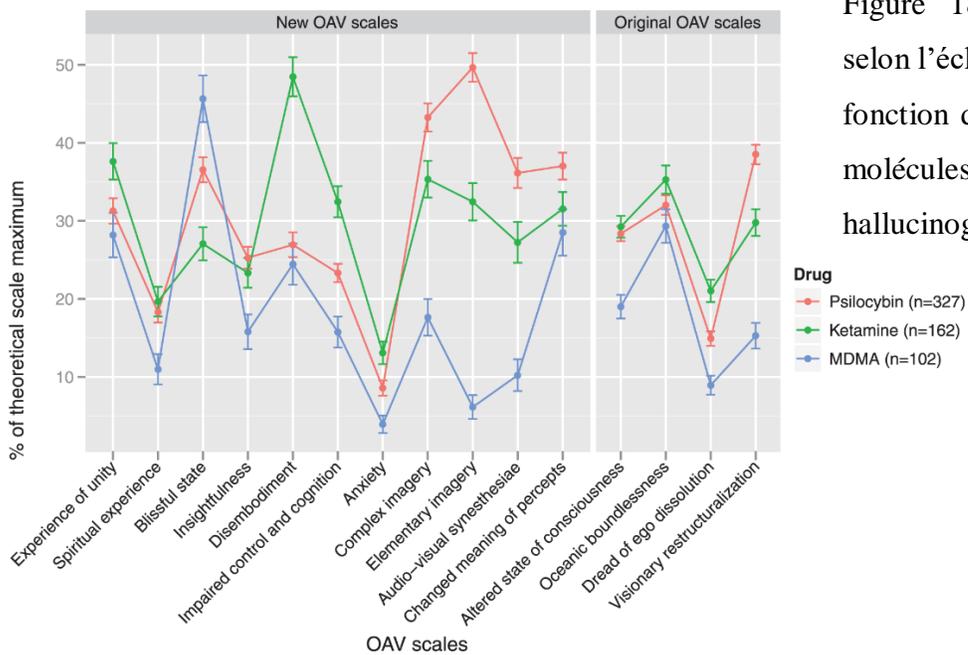


Figure 18. – Scores selon l'échelle OAV en fonction de différentes molécules hallucinogènes

5) Effets à long terme

Il existe également des effets à long terme des psychédéliques. Ceux déjà décrits précédemment correspondent à la première phase de la figure 19. L'intensité et la durée dépendent de la substance utilisée et du *set and setting*. La deuxième phase est celle des effets de rémanence des psychédéliques (afterglow). Elle se caractérise par une humeur plus positive et plus énergique. Elle dure quelques jours (parfois une semaine) (20).

Il existe également des effets persistants à deux mois avec une attitude plus positive envers la vie et soi-même, ainsi qu'une amélioration des relations sociales (21). Pour finir, en conséquence d'une expérience psychédélique, des modifications de la personnalité avec une amélioration de l'humeur, un sens moral plus important et un sentiment accru d'appartenance sociale ont été démontrés (22). Ces changements ont lieu lorsqu'un état de *peak experience* est atteint.

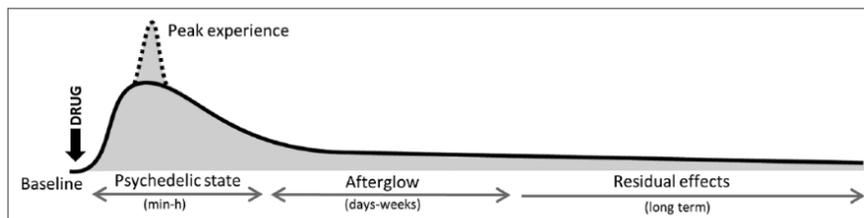


Figure 19. – Chronologie des effets induits par les psychédéliques (20)

Il existe aussi des effets physiologiques, mais qui sont spécifiques à chaque molécule. J'ai donc préféré ici me focaliser sur les effets psychédéliques propres à ses substances. Ce sont ces effets qui sont à la base des thérapies assistées par les psychédéliques.

B. Thérapie assistée par les psychédéliques

La Psychothérapie Assistée par les Psychédéliques (PAP) est une utilisation thérapeutique intéressante de ces substances. Les effets décrits précédemment constituent les bases fondamentales des PAP. L'utilisation des psychédéliques sert donc de catalyseur ou de déclencheur des effets recherchés et se différencie particulièrement de l'utilisation classique d'autres drogues psychotropes (antidépresseur, anxiolytiques, etc...). Les thérapies sont encadrées par un psychiatre. Bien évidemment, l'administration de substances psychédéliques se fait dans un contexte de programme de psychothérapie classique sur le long terme. Les substances servent à assister la psychothérapie et non pas à la remplacer. De plus, il est important d'avoir un cadre thérapeutique adapté afin de respecter le principe de *set and setting* si important pour obtenir les effets souhaités.

Il existe deux types de PAP : l'approche psychédélique et l'approche psycholytique (23).

L'approche psychédélique est basée sur l'administration de fortes doses de psychédéliques afin d'induire une profonde expérience, pouvant être décrite comme étant mystique (ou *peak*

experience sur la figure 19) dans le but d’obtenir les effets bénéfiques à long terme de ces molécules. En effet, les changements pouvant être apportés aux « valeurs fondamentales » suite à une expérience intense peuvent être utile dans la prise en charge de certaines pathologies comme l’addiction. En effet, une étude de 2018 appelée « Psychedelic therapy for smoking cessation : qualitative analysis of participant accounts », étudie l’efficacité d’une thérapie assistée par de la psilocybine dans un contexte d’addiction au tabac (24).

Au contraire, les thérapies psycholytiques, utilisent des doses plus faibles et ne recherchent pas à obtenir un état de *peak experience*. Les doses plus faibles permettent ici d’accompagner et de faciliter le processus thérapeutique de la psychothérapie. L’étude « Lower-dose psycholytic therapy A neglected approach » réalisée en 2022 par Torsten Passie (23) explique le principe et le processus des PAP de type psycholytique. Le déroulement des différentes phases de la thérapie y est expliqué. Le tableau 2 qui compare les deux méthodes a été réalisé à partir de cette étude.

L’utilisation de substances psychédéliques et donc la réalisation des thérapies associées ne sont pas autorisées en France. Certains pays autorisent progressivement leur utilisation, comme la Suisse ou le Canada.

	Thérapie psychédélique	Thérapie psycholytique
Dose	Forte doses - LSD 250 - 800 µg - Psilocybine 25 - 40 mg	Faibles doses - LSD 30 – 150 µg - Psilocybine 3 – 15 mg
But	Obtenir une <i>peak experience</i>	Faciliter le processus thérapeutique
Nombre de sessions	Ponctuel : 1 à 2	Nombreuses sessions : 5- 25
Procédure thérapeutique	- Préparation à la thérapie - Administration dans un contexte adapté - Psychothérapie pour interpréter l’expérience	- Préparation à la thérapie - Administration et psychothérapie (individuel ou en groupe)
Indications	Addictions, troubles obsessionnel compulsifs, syndrome de stress post traumatique	Mêmes indication que les psychothérapies classiques : dépression, anxiété, troubles de la personnalité

C. Statut réglementaire

A l'échelle internationale, les psychédéliques sont classés sur l'annexe 1 de la convention sur les substances psychotropes de l'ONU de 1971 (25). Celle-ci établit un système de contrôle international des psychotropes. Elles sont considérées comme présentant un risque important d'abus et une faible valeur thérapeutique. Leur usage n'est donc pas autorisé, sauf sous certaines conditions qui dépendent de la législation propre à chaque pays.

En France, les psychédéliques font partie de la liste des produits stupéfiants. On les retrouve notamment sur l'annexe 3 de l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (26). Ils sont donc soumis à la loi du 31 décembre 1970 qui traite des mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage de substances vénéneuses (27). Dès lors, la possession, l'usage, la production, la cession (même gratuite), le transport, sont interdits.

D. Place dans la recherche

Alors que ces molécules semblent intéressantes et possiblement utilisables en recherche ou en psychothérapie assistée, on remarque qu'il y a eu peu d'intérêt de la part de la communauté scientifique. Pourtant lors de leur découverte au milieu du XX^{ème} siècle, il y avait un engouement particulièrement important. De multiples études et sujets de recherche ont été réalisés à cette époque, le LSD étant le plus connu. Cet intérêt a vite disparu. On peut l'expliquer par différentes raisons :

- La première concerne le statut réglementaire particulier des psychédéliques. L'inscription en tant que produits stupéfiants sur la liste 1 de la convention sur les substances psychotropes de l'ONU limite fortement l'utilisation et la recherche sur ces molécules. Dès lors qu'ils ont eu le statut de stupéfiants, il y a eu moins de fonds alloués à la recherche associée. Le manque de moyens financiers a contribué à la baisse d'intérêt pour le sujet. Par conséquent le nombre de publication scientifique concernant les molécules psychédéliques a drastiquement diminué.
- L'image des psychédéliques est plutôt négative (28). La consommation massive de ces substances dans les mouvements de contre-culture des années 60, inquiète les autorités

(notamment l'administration américaine). Sous l'influence des mouvements conservateurs, la presse et même la littérature scientifique se focalisent sur les effets néfastes de ces molécules. Certaines publications peu rigoureuses de cette époque, apportent des informations erronées (notamment sur la toxicité). Même si ces études ont été contredites par la suite, les psychédéliques sont fixés dans l'imaginaire collectif comme étant quelque chose de négatif.

- De plus, dans la communauté scientifique, une forte opposition est née entre les partisans « du tout biologique », qui considéraient uniquement les propriétés physiologiques de ces molécules, et ceux qui en vantaient uniquement les effets « spirituels ».

Cet ensemble de raisons peut expliquer la baisse d'intérêt pour le sujet. Ils sont interdits parce qu'officiellement une faible valeur thérapeutique leur est reconnue. Mais leur statut légal ne donne pas la possibilité aux chercheurs d'évaluer les potentielles utilisations. C'est cette situation qui a ralenti les travaux sur les psychédéliques.

Cependant, le sujet semble intéresser de plus en plus. Ce regain d'intérêt est lié d'une part à l'avancée des neurosciences et d'autre part au fait que les chercheurs redécouvrent l'intérêt de ces molécules (4). En effet, depuis les années 90, l'apparition de protocoles basés sur une méthodologie plus rigoureuse, encouragent les recherches sur le sujet.

Partie 2 : La diméthyltryptamine

La présentation et la description des psychédéliques étant faite nous allons maintenant recentrer le sujet sur la DMT. Qu'est-ce que la DMT ? Nous allons également nous intéresser à son caractère endogène : De quelle façon est-elle synthétisée dans notre organisme et pourquoi ?

I. La présentation de la DMT

A. Découverte

La DMT a été synthétisée pour la première fois en 1931 par un chimiste canadien Richard Manske (29). Cependant son effet pharmacologique n'a pas été étudié à cette époque. C'est seulement 25 ans plus tard que les propriétés psychoactives de la molécule ont été découvertes. En 1956, le Dr Stephen Szára s'injecte lui-même de la DMT en intramusculaire, il en découvre alors ses propriétés psychédéliques (30). Ce fut le premier à étudier les effets de cette molécule en administrant de la DMT synthétique à des volontaires sains. La découverte de ces effets a permis de faire le lien avec l'utilisation historique de plantes contenant de la DMT dans des cérémonies rituelles et religieuses (31).

B. Aspects physico-chimiques

La DMT (figure 3) est une molécule de structure chimique simple qui a déjà été évoquée dans la partie 1. Pour rappel, c'est une tryptamine avec deux groupes méthyl. Sa formule brute est $C_{12}H_{16}N_2$.

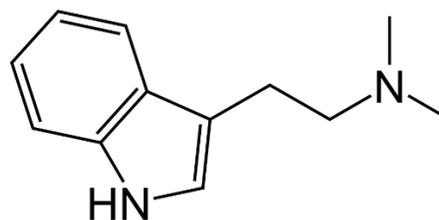


Figure 3. - Diméthyltryptamine

Sa structure est très proche de la sérotonine et des autres psychédéliques présentés dans la première partie, mais aussi de certaines molécules déjà utilisées en thérapeutique (32). On peut penser à la mélatonine et à la famille des triptans permettant la prise en charge des crises migraineuses (figure 20).

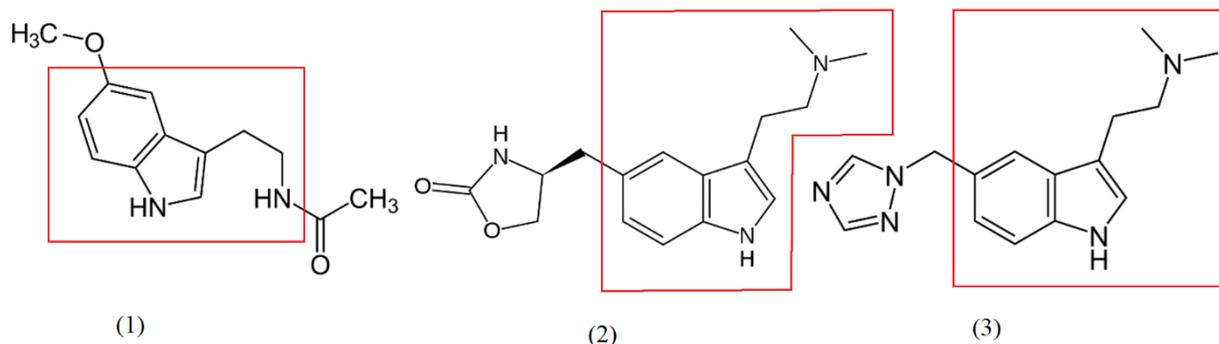


Figure 20. – Proximité structurelle de la mélatonine (1), du zolmitriptan (2) et du rizatriptan (3) avec la DMT

Il existe 2 approches permettant la synthèse chimique de la DMT. Elles sont décrites dans une étude de Cameron et Olson en 2018 (32). La plus directe consiste en une amination réductrice en milieu acide à l'aide de tryptamine. Cela correspond à la réaction A de la figure 21. Elle utilise de la tryptamine, du formaldéhyde et du cyanoborohydrure de sodium. Cette méthode rapide en une seule étape est très utilisée mais ne permet pas la synthèse d'autres analogues de la DMT. Une deuxième approche (B), plus compliquée, consiste à substituer un indole en 3^{ème} position avec du chlorure d'oxalyle. Le produit obtenu réagit avec de la diméthylamine, ce qui produit un amide qui est ensuite réduit par de l'hydruure de lithium et d'aluminium (LAH). Ce processus de synthèse de la DMT se fait en trois étapes, cependant il permet la synthèse d'autres analogues.

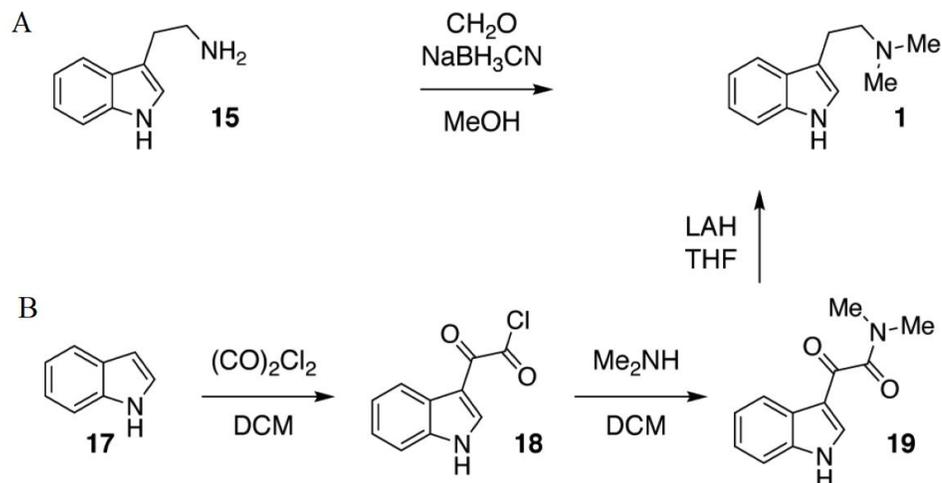


Figure 21. – Les deux types de synthèse chimique de la DMT

La DMT synthétique est la plupart du temps cristallisée pour l'isoler et la purifier. Elle est présentée sous forme de cristaux blancs, ou de couleurs claires. On la retrouve souvent sous forme de sel de fumarate ce qui est la forme soluble dans l'eau de la DMT et donc utilisable pour son administration parentérale (11). De plus, cette forme permet une plus grande stabilité du produit et donc une meilleure conservation. Pour optimiser la conservation, elle doit être protégée de l'air, de la lumière et à une température de -20°C .

La DMT est une molécule lipophile ($\log P = 2.573$) avec un poids moléculaire de 188.27 g/mol . Sa température de fusion (passage de l'état solide à l'état liquide) se situe entre 44.6°C et 46.8°C (11). Son point d'ébullition (passage de l'état liquide à l'état gazeux) est quant à lui entre 60 et 80°C . Son pKa est de 8.68 (33).

Formule brute	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$
Forme	Solide (sous forme de cristaux)
Affinité solvant	Lipophile ($\log P = 2.573$)
Poids moléculaire	188.27 g/mol
Point de fusion	$44.6 - 46.8^{\circ}\text{C}$
Point d'ébullition	$60 - 80^{\circ}\text{C}$
pKa	8.68

C. Pharmacocinétique

1) Absorption et distribution

La DMT n'est pas active par voie orale. En effet, elle est rapidement métabolisée par les monoamines oxydases intestinales et elle n'a pas la possibilité d'agir avant d'être dégradée. Par injection d'une seule dose (bolus) en intraveineuse (IV), sa concentration maximale est atteinte en 2 minutes environ et les effets psychédéliques sont totalement terminés en 20-30 minutes (34). Par voie inhalée, les effets sont rapides (concentration max en 5 minutes) et durent moins d'une heure. Contrairement aux autres molécules psychédéliques, la DMT a des effets à très court terme (4-6 heures pour la psilocybine, 12 heures pour le LSD et la mescaline, 24 heures pour l'ibogaïne) (11).

La DMT est rapidement diluée et distribuée dans l'organisme par le sang. Sa distribution dans les tissus périphériques dépend du site d'action de la molécule. Cohen et Vogel ont injecté de la DMT chez des rats (35). Ils ont démontré la distribution rapide dans le plasma, le foie et le cerveau. Pour produire les effets psychédéliques, la DMT a besoin d'atteindre le tissu cérébral. Le caractère lipophile de la molécule et sa petite structure, lui permettent de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique (32).

Une étude récente de 2023, menée par Meghan Good cherche à préciser le profil pharmacocinétique de la DMT, en utilisant cette fois-ci, non pas une injection de bolus en IV, mais une administration IV lente sur dix minutes (36). L'étude a été réalisée sur 4 groupes de sujets sains et l'injection se déroule en deux phases. La première phase correspond à une injection de 6mg de DMT (sous forme de sel de fumarate) sur cinq minutes. La deuxième phase, dure également cinq minutes et elle permet de différencier les groupes avec une dose injectée différente (voir tableau 4). Le profil pharmacocinétique obtenu est semblable aux études réalisées par le passé. La seule différence notable correspond au temps pour atteindre la concentration maximale dans le plasma qui est de 10 à 12 minutes. Cette différence s'explique par la méthode d'administration IV qui est plus longue dans cette étude.

En 2016 Gallimore et Strassman ont proposé un modèle pour une injection en IV continue de DMT pour prolonger ses effets psychédéliques (37). Selon eux, les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de la DMT permettent une perfusion en continue.

Tableau 4. – Processus d'injection de la DMT dans l'étude de Good et al. en 2023		
Groupes	Dose totale de DMT	Phases d'injection
1	9 mg	Phase 1 : 6 mg en 5 min Phase 2 : 3 mg en 5 min
2	12 mg	Phase 1 : 6 mg en 5 min Phase 2 : 6 mg en 5 min
3	17 mg	Phase 1 : 6 mg en 5 min Phase 2 : 11 mg en 5 min
4	21.5 mg	Phase 1 : 6 mg en 5 min Phase 2 : 15.5 mg en 5 min

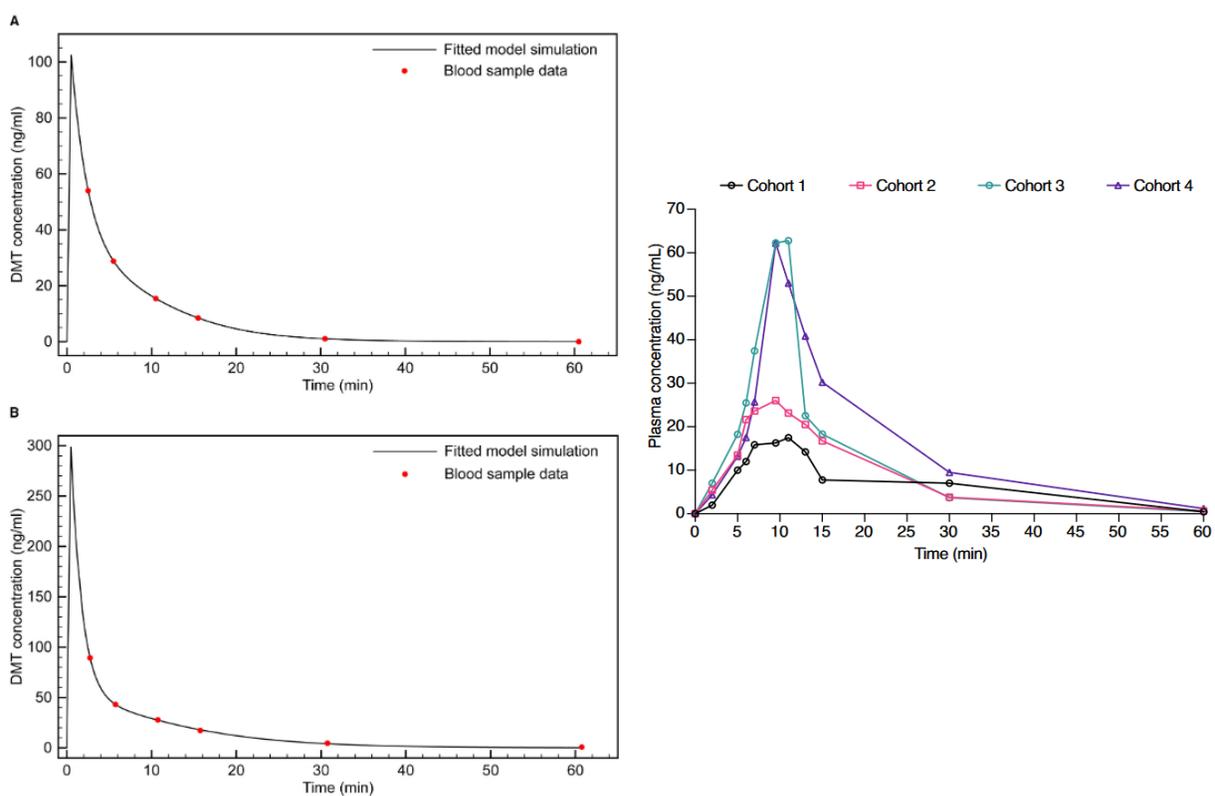


Figure 22. – Profil pharmacocinétique de la DMT

A gauche : Profil pharmacocinétique de Gallimore et Strassman en 2016 dans un contexte d'injection d'un bolus IV (A) 0.4 mg/kg et (B) 0.2 mg/kg

A droite : Profil pharmacocinétique de la DMT selon Good et al. en 2023 dans un contexte d'injection IV en continue sur 10 min

2) Métabolisme

Quand la DMT est administrée, elle est rapidement dégradée par les monoamines oxydases (MAO) qui sont retrouvées sur la membrane mitochondriale de multiples cellules de l'organisme (notamment dans le sang, les intestins, les reins, le cerveau). La DMT est un substrat spécifique de la MAO-A. Lorsque la DMT est prise par voie orale, elle est rapidement métabolisée par les MAO de l'intestin ce qui ne laisse pas la possibilité d'atteindre le compartiment sanguin et de se distribuer dans l'organisme. Par voie intraveineuse, la DMT a le temps d'agir sur les récepteurs qui permettent son effet sur l'organisme, mais elle est rapidement dégradée. C'est ce qui va expliquer la mauvaise biodisponibilité de la DMT par voie orale et les effets de courte durée par voie IV. La demie vie de la DMT dans le plasma est de 10 à 12 minutes (36). Il existe plusieurs voies de dégradation de la DMT (11), représentées sur la figure 23.

La voie prédominante de dégradation de la DMT est celle des MAO déjà évoquée. Elle transforme la DMT en un métabolite inactif : l'acide 3-indole acétique ou 3-IAA. C'est le principal métabolite inactif de la DMT qui a été retrouvé chez les rats (38).

Il existe une voie alternative de dégradation de la DMT mettant en jeu le cytochrome P450. Ce dernier métabolise la DMT en DMT-N-oxyde (DMT-NO). La DMT-NO n'est pas un substrat de la MOA-A.

De plus, une voie métabolique consiste à enlever un groupement méthyle pour former de la N-méthyltryptamine (NMT). Ce produit est inactif et il est dégradé ensuite par la MAO-A en 3-IAA.

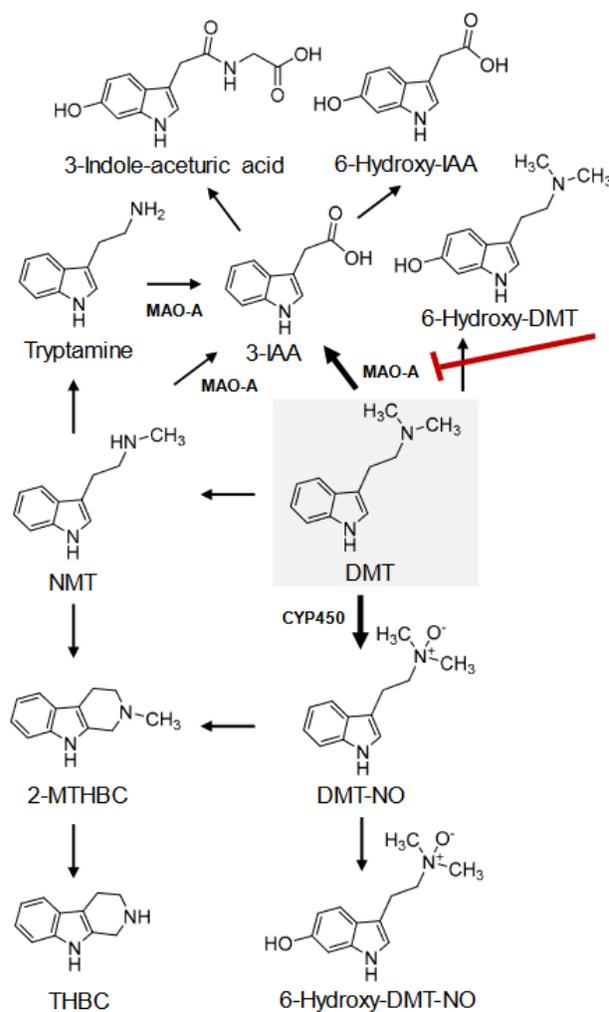


Figure 23. – Métabolisme de la DMT

En 2022, Eckernäs et al. (39) cherchent à étudier la pharmacocinétique de la DMT et définir la relation entre la concentration et l'intensité de l'expérience psychédélique après une administration intraveineuse de DMT sur 13 sujets sains. De ce travail est issue la figure 24, illustrant la concentration du 3-IAA au cours du temps dans un contexte d'injection de DMT sous forme de sel de fumarate. La corrélation entre la diminution de la concentration de DMT et l'augmentation de celle de l'IAA au cours du temps, permet d'illustrer la dégradation de la DMT en IAA par l'activité enzymatique de la MAO-A.

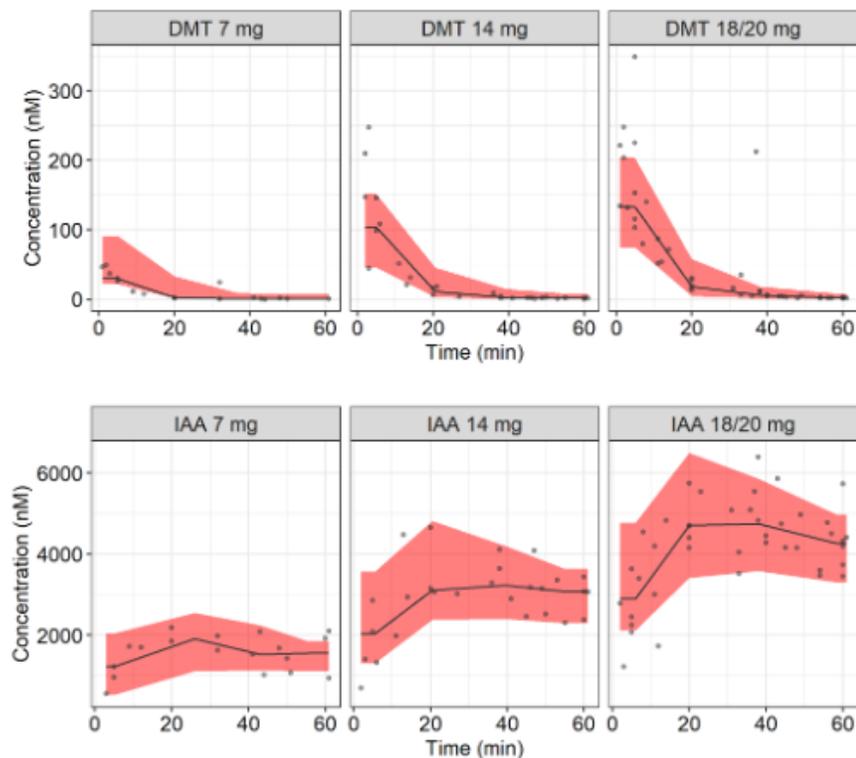


Figure 24. – Évolution de la concentration d'IAA en fonction de la concentration de DMT

D. Pharmacodynamie

1) Les effets de la DMT

a) Les effets neuropsychologiques

La DMT présente les effets caractéristiques neuropsychologiques des psychédéliques. Rick Strassman étudie ces effets en fonction de la dose, en 1994 (34). Il se sert de cette étude avec Gallimore en 2016 (37) et détermine un profil relatif aux effets psychédéliques de la DMT en fonction de la dose. Ils suggèrent que la concentration de DMT dans le cerveau permettant d'obtenir les effets est d'environ 60 ng/ml. La *peak experience* (effets psychédéliques intenses) décrite précédemment, est atteinte pour une concentration dépassant 100 ng/ml.

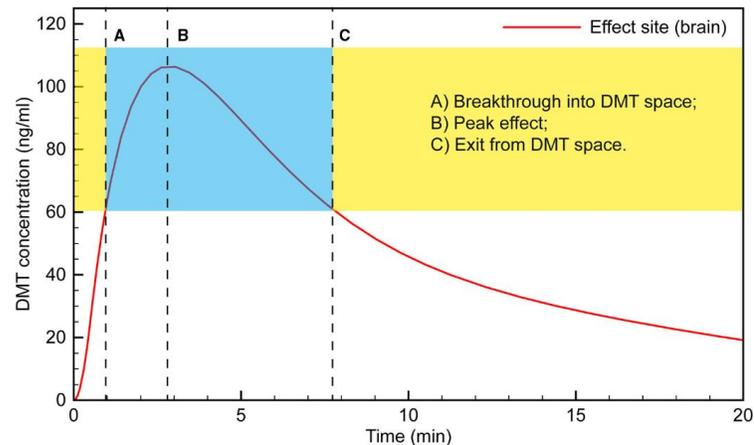


Figure 25. – Concentration de DMT au cours du temps et effets neuropsychologiques lors d'une injection IV (0.4 mg/kg) en bolus selon Gallimore et Strassman

Nous n'allons pas plus détailler ici les effets neuropsychologiques de la DMT. Ils correspondent aux effets psychédéliques décrits dans la partie 1 de ce travail.

b) Les effets biologiques

Il existe des manifestations cliniques en conséquence de l'administration de DMT. Lorsque Rick Strassman étudie les effets subjectifs de la DMT, il en profite pour évaluer également ces propriétés sur le système cardiovasculaire et neuroendocrine (40).

Une augmentation de la dilatation de la pupille est constatée. La DMT va donc provoquer une mydriase importante. La température corporelle s'élève temporairement. Ces modifications ne sont plus effectives dès que la DMT est métabolisée. Elles ne sont donc plus observables 30 minutes après une administration unique de DMT.

L'administration de DMT entraîne des conséquences cardio-vasculaires. On constate une augmentation significative du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Une autre étude explique que la pression systolique est augmentée de 35 mmHg et la pression diastolique de 30 mmHg. De plus, le rythme cardiaque peut augmenter de 26 battements par minute (41).

Les modifications endocrines provoquées par la DMT se traduisent par une augmentation du cortisol, de la prolactine et des β -endorphines.

2) Les mécanismes pharmacologiques

Nous avons évoqué dans la première partie l'affinité de la DMT à une grande variété de récepteurs. Cette molécule joue donc un rôle dans plusieurs mécanismes pharmacologiques. Nous allons détailler ce rôle dans les paragraphes suivants.

a) Sérotonine

La DMT a une forte affinité envers les récepteurs à la sérotonine. Ces récepteurs sont classés en plusieurs groupes numérotés de 1 à 7. Ces groupes sont subdivisés en sous classes (représentées par des lettres). Seul les récepteurs 5HT-3 sont ionotropiques. C'est-à-dire qu'ils utilisent une entrée massive de calcium (Ca^{2+}) et de sodium (Na^+) pour provoquer une dépolarisation des récepteurs post-synaptiques et la production d'un potentiel d'action post-synaptique excitateur.

Les autres récepteurs de la sérotonine sont couplés à des protéines G qui selon leurs effets excitateurs ou inhibiteurs vont moduler l'activité neuronale. La figure 26, qui est issue d'une étude portant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des alcaloïdes de l'ayahuasca (11), illustre le fonctionnement de ces récepteurs. Ce schéma représente le fonctionnement des récepteurs 5HT-2_{A-C}. Suite à l'activation du récepteur par de la DMT, il y a une activation de la phospholipase C (PLC). Cette dernière va hydrolyser le phosphatidylinositol présent dans la membrane lipidique cellulaire, en inositol triphosphate (IP3) et en diacylglycerol (DAG). L'IP3 provoque un relargage du calcium (Ca^{2+}) des vésicules intracellulaires, qui entraîne une dépolarisation de la membrane

neuronal. Le DAG va activer la protéine kinase C, qui est une enzyme importante dans le processus de transduction du signal. La fixation de la DMT induit également la stimulation de la phospholipase A2 qui permet la production d'acides gras et de lysophospholipides.

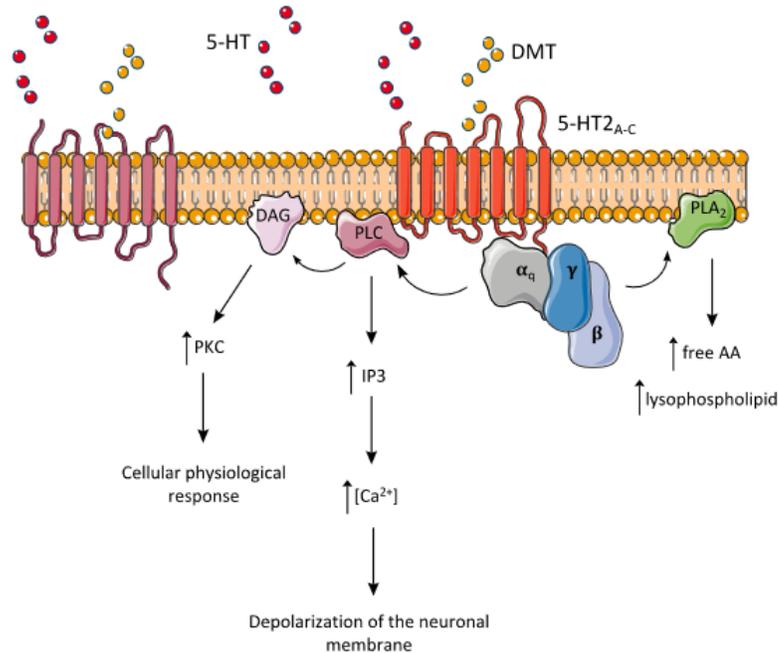


Figure 26. – Conséquences de l'activation des récepteurs 5HT-2_{A-C} par la DMT

Les principaux effets psychédéliques de la DMT sont liés au récepteurs 5HT-2_A, 5HT-1_A et 5HT-2_C (32).

Les récepteurs 5HT-2_A sont responsables des effets de modification de la perception des psychédéliques (42). Un rôle antidépresseur est également lié à ce récepteur. Une étude de 2018 démontre que ces récepteurs sont impliqués dans la plasticité neuronale (43). C'est une capacité adaptative du cerveau qui permet aux neurones de se régénérer et de former de nouvelles connexions neuronales.

Les récepteurs 5HT-2_C sont mis en cause dans les mécanismes de modulation de l'humeur et de l'anxiété (44)

Contrairement aux deux autres récepteurs sérotoninergiques évoqués, les récepteurs 5HT-1_A fonctionnent avec une protéine G inhibitrice. L'activation de ces récepteurs induit des effets antidépresseurs et anxiolytiques (45).

On a vu dans la première partie que la DMT se fixe également à d'autres récepteurs à la sérotonine. On les retrouve impliqués dans des mécanismes liés au rythme circadien, aux différents états psychiatriques et au niveau du tube digestif.

b) Récepteur sigma 1

La DMT est un agoniste endogène du récepteur sigma 1. C'est une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique régulant plusieurs canaux ioniques et permettant la modulation intracellulaire de la transduction du signal (46). Son rôle est principalement celui d'un neuroprotecteur. Il est impliqué dans les mécanismes de plasticité neuronale (47). Ces récepteurs seraient également mis en cause dans les effets psychédéliques de la DMT (48).

c) Récepteurs trace amines

La DMT a une forte activité envers les récepteurs associés aux « trace amines » (TAAR) (49). Les « trace amines » sont des produits intermédiaires qui proviennent de la synthèse des neurotransmetteurs. Les TAAR sont couplés à une protéine G et ils permettent d'activer l'adényl cyclase dans le but de produire de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). De la même façon que sigma 1, la liaison de la DMT avec ces récepteurs pourrait être en partie responsable des effets psychédéliques de la molécule (48).

d) Autres systèmes

Concernant le système dopaminergique, on avait déjà évoqué la fixation au récepteur D1. Cependant l'affinité de liaison est relativement faible. Les conséquences physiologiques associées à ce système sont donc négligeables.

Il n'y a aucune liaison de la DMT avec le système cholinergique et le rapport entre les deux n'a été que rarement étudié. Néanmoins, il a été rapporté que l'administration de DMT chez des rats permet de diminuer la concentration d'acétylcholine dans le striatum, sans modifier sa concentration dans le cortex cérébral.

3) La tolérance et la dépendance

Les études expérimentant des injections répétées de DMT chez des volontaires sains n'ont jamais prouvé un éventuel risque de tolérance pour cette molécule (50).

Le risque de dépendance de la DMT est également considéré comme étant minime (51).

Nous avons décrit les aspects physico-chimiques et pharmacologiques de la DMT. Nous allons maintenant nous intéresser à son utilisation dans un breuvage traditionnel sud-américain : l'ayahuasca.

II. Un usage traditionnel : l'ayahuasca

A. Description

1) Étymologie

Le terme « ayahuasca » provient du quechua, la langue principale de l'empire Inca qui était utilisée par des groupes autochtones d'Amérique du sud. C'est la contraction de :

- *aya*, se traduisant par « mort, défunt et par extension âme, esprit »
- *huasca* qui signifie corde et par extension liane.

Le terme ayahuasca signifie donc : « liane des esprits ou liane des morts » (52). Il sert à nommer un breuvage traditionnel qui provoque des effets psychédéliques. Il est nommé de la sorte en équateur et au Pérou mais selon la localisation, il existe d'autres noms pour cette boisson psychédélique. On l'appelle Yage ou Yaje en Colombie, Caapi au Brésil (53).

2) Utilisation

C'est l'utilisation de la DMT la plus connue. Elle est consommée depuis des siècles en Amérique du sud. Certaines sources, se basant sur des recherches archéologiques (représentations sur céramique), datent son utilisation depuis plus de 4 000 ans (54).

L'ayahuasca est utilisé principalement dans l'ouest du bassin amazonien, le long de la cordillère des Andes (55). On en retrouve donc au Pérou, en Équateur, en Colombie, au Brésil. On en consomme dans le cadre de cérémonies rituelles et religieuses. L'ayahuasca est donc utilisé à des fins enthéogènes (41). Les chamans et guérisseurs de ces communautés considèrent que l'ayahuasca possède des propriétés curatives concernant de multiples pathologies (56). Ce dernier est donc utilisé dans la médecine traditionnelle locale.

L'usage chamanique de l'ayahuasca dans un contexte de rituel fait partie d'un processus long en deux étapes permettant la préparation de l'usager. La première étape est appelée la purge. Elle permet de purifier le corps et l'esprit en éliminant les toxines de l'organisme. Le chaman prépare alors une boisson à base de plantes provoquant diarrhées, nausées, vomissements et sueurs. De plus, une grande quantité d'eau doit être ingérée pour éviter la déshydratation provoquée par la perte hydrique et permettre d'éliminer les toxines par voie urinaire. La seconde étape est appelée « diète ». Elle dure une semaine et consiste en un régime alimentaire strict, ainsi qu'une isolation sociale pour favoriser « le contact avec la nature ». Lorsque ces deux étapes sont réalisées, l'ayahuasca peut être ingéré dans une cérémonie rituelle dirigée par un chaman.

Depuis une vingtaine d'années, il existe un « tourisme » lié à l'ayahuasca (11). Ce sont des personnes qui voyagent dans les zones citées ci-dessus, pour participer à des cérémonies rituelles, organisées par des communautés indigènes. Ils souhaitent expérimenter les propriétés psychédéliques de la boisson dans un but enthéogène, thérapeutique, et récréatif.

Il existe plusieurs recettes d'ayahuasca. La présence de DMT dans la composition de ce breuvage aux propriétés psychédéliques est un point commun à ces recettes.

B. Composition

1) Composition chimique

La composition chimique de l'ayahuasca dépend du lieu et de la fabrication du breuvage. En effet, selon la diversité et la quantité de plantes utilisées pour réaliser la boisson, sa composition chimique varie. Les principaux alcaloïdes retrouvés dans la préparation sont de deux types.

Tout d'abord, on va trouver de la DMT qui va apporter les effets psychédéliques à l'ayahuasca.

On trouve également des alcaloïdes de type β -carboline comme l'harmine (HMN), l'harmaline (HML) et la tétrahydroharmine (THH) (41). Les structures chimiques de ces composés sont illustrées sur la figure 27.

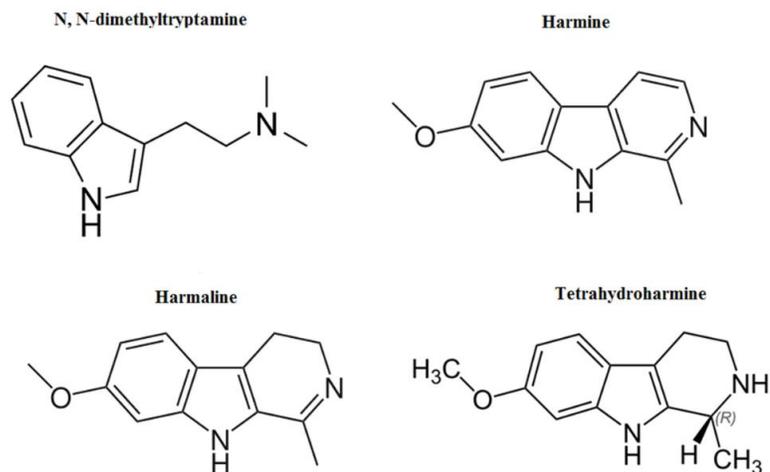


Figure 27. – Structures chimiques des principaux composants actifs de l'ayahuasca

Les concentrations de ces molécules sont variables selon les différentes préparations d'ayahuasca. Bois-Mariage dans sa synthèse interdisciplinaire sur l'ayahuasca (52), a réalisé le tableau 5 qui représente les variations de concentration d'alcaloïdes. Dans ce tableau, N correspond au nombre d'échantillons testés pour obtenir le résultat.

On peut remarquer que la dose de DMT par prise varie de 25 mg à 41 mg. Concernant les β -carboline, les variations entre les échantillons sont plus importantes. Pour l'harmine la dose par prise varie de 30 mg à 280 mg. Quant à la THH, les doses varient de 10 mg à 159 mg. Ces différences de composition entre les préparations font varier l'intensité et la durée des effets psychédéliques de l'ayahuasca.

De plus, on peut voir que la quantité de boisson administrée dépend également de la préparation. Elle varie entre 60 ml pour la plus concentrée à 200 ml pour la moins concentrée.

	Contexte	N	HMN (mg/ml) Dose/prise	THH (mg/ml) Dose/prise	DMT (mg/ml) Dose/prise	Techniques
Rivier & Lindgren (1972)	Indiens Kulina et Sharanawa, Rio Purús, Pérou	6	0.14 +/- 0.06 30 mg	0.052 +/- 0.03 10 mg	0.12 +/- 0.04 25 mg	CG-SM
McKenna et al, (1984)	Guérisseurs métis de Pucallpa, Pérou	5	4.67 +/-0.2 280 mg	1.60 +/- 0.08 96 mg	0.6 +/- 0.06 36 mg	HPLC quantitative
Liwszyc et al, (1992)	Santo Daime (Amérique du Sud)	1	1.49 112 mg	1.39 104 mg	0.53 40 mg	CG-SM
Don et al, (1998)	Santo Daime, Céu do Mar, Rio de Janeiro, Brésil	4	0.74 56 mg	0.58 44 mg	0.55 41 mg	HPLC quantitative
Callaway et al, (1999)	União do Vegetal, Nucleo Caupuri, Manaus, Brésil	1	1.70 252 mg	1.07 159 mg	0.24 35.5 mg	HPLC quantitative

2) Composition botanique

L'ayahuasca est produit à base de plantes. Les préparations les plus communes sont réalisées avec deux plantes : *Banisteriopsis caapi* et *Psychotria viridis*

a) *Banisteriopsis caapi*

Banisteriopsis caapi est aussi appelée ayahuasca. Il ne faut donc pas confondre la boisson psychédélique et la plante dont elle est issue. Dans ce travail, le breuvage est appelé ayahuasca et la plante par son nom scientifique. Cette liane géante des forêts tropicales fait partie des Malpighiacées.

Son écorce est de couleur marron et d'aspect plutôt lisse. Ses feuilles ovales sont opposées, vertes foncées, lancéolées, avec une largeur de 5 à 8 cm et une longueur de presque 18 cm (55).

Ses fleurs sont roses, mesurent 12 à 14 mm de diamètre, 2.5 à 3 mm de long et 1.5 mm de large. Son fruit est une samare de 5 mm de long. Ses graines sont vertes quand elles sont fraîches mais brunissent au cours du temps (57).

C'est cette plante qui permet d'apporter les β -carboline dans l'ayahuasca et c'est généralement son écorce qui est utilisée pour la préparation du breuvage.



Figure 28. – Photographies de *Banisteriopsis caapi* ; A : Lianes B fleurs

b) *Psychotria viridis*

Psychotria viridis (ou chacruna) fait partie de la famille des rubiacées. C'est un petit arbre ou arbuste de 5m de hauteur au maximum. Les feuilles sont opposées, de forme elliptique, faisant jusqu'à 15 cm de long et 6 cm de large. Son inflorescence est terminale et ses petites fleurs blanches mesurent 1 à 2 mm de long. Ses fruits poussent en grappes denses et deviennent rouges en murissant (58).



Figure 29. – Photographie de

Psychotria viridis

Ce sont les feuilles de *Psychotria viridis* qui entrent dans la composition de l'ayahuasca et c'est ce qui va permettre d'apporter la DMT.

Ce sont ces deux plantes qui sont le plus souvent utilisées pour la fabrication de l'ayahuasca. On peut également remplacer ou ajouter d'autres plantes selon la recette utilisée. Parfois *Psychotria viridis* est remplacée par *Diplopterys cabrerana*, qui est un arbuste du bassin amazonien appartenant à la famille des Malpighiacées et qui contient aussi de la DMT dans ses feuilles. Au Pérou, on retrouve souvent d'autres végétaux en plus de *B. caapi* et *P. viridis*, par exemple *Nicotiana tabacum* (tabac), *Brugmansia* sp et *Brunfelsia* sp (11).

La préparation de la boisson peut être réalisée de plusieurs manières. C'est le chaman qui prépare l'ayahuasca et qui en décide sa recette (59). C'est souvent une macération ou une décoction des écorces, des tiges et des feuilles provenant des plantes citées précédemment. Sa préparation est longue et peut durer plusieurs heures (55). On obtient alors une préparation amère qui est ingérée par voie orale en petite quantité.

3) Mode d'action

On a vu précédemment que la DMT n'est pas active par voie orale car elle est rapidement métabolisée par les MAO intestinales. On vient également de voir que c'est la DMT qui confère les propriétés psychédéliques de l'ayahuasca. Cependant, l'ayahuasca est administré par voie orale. Comment expliquer les effets psychédéliques de cette boisson ?

Ce sont les β -carbolines qui permettent d'expliquer les effets de l'ayahuasca. En effet, l'harmine (HMN), l'harmaline (HML) et la tetrahydroharmine (THH) sont de puissants inhibiteurs réversibles des monoamines oxydases de type A (52). Ils vont donc empêcher l'activité enzymatique des MAO intestinales; la DMT a donc la possibilité de passer dans le sang et d'atteindre ses récepteurs, en particulier dans la zone cérébrale.

De plus, lorsque l'on observe la figure 23 traitant du métabolisme de la DMT, on remarque que l'inhibition de la MAO-A permet de stopper la dégradation de la DMT en 3-IAA. Il a été démontré que lorsque la voie métabolique des MAO était inhibée, ce sont les voies métaboliques alternatives qui prennent le relais. On retrouve alors un taux plus élevé de DMT-NO et de NMT (60). On a vu précédemment que la plus grande partie de la dégradation de la DMT était faite par les MAO-A. La compensation des autres voies métaboliques n'étant pas suffisante, la DMT reste donc plus longtemps dans l'organisme sous sa forme active. Par conséquent, la co-administration de DMT et de β -carbolines, permet de prolonger les effets psychédéliques. Ces effets peuvent durer

en moyenne entre 4 à 6 heures, avec une intensité maximum en 1h30 à 2 heures (11). C'est nettement plus que les 20 à 30 minutes, lorsque la DMT est injectée seule par voie IV.

C'est cette action synergique de la DMT avec des molécules ayant des propriétés inhibitrices des monoamines oxydases, qui est à la base du mode d'action de l'ayahuasca.

La consommation d'ayahuasca n'est pas sans risques. Les effets indésirables les plus communs sont digestifs : diarrhées, nausées et vomissements. La DMT entraîne des effets cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque), mais ceux-ci sont contrebalancés par l'activité hypotensive de l'harmine (61). Les effets cardiovasculaires liés à l'ayahuasca sont donc diminués par rapport à ceux de la DMT administrée seule, mais ils sont évidemment importants à prendre en compte.

La seule complication aigue grave est liée à l'interaction avec d'autres substances susceptibles d'augmenter le taux de sérotonine (52). L'association d'ayahuasca avec des médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sélectifs ou non (Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline, Escitalopram, Venlafaxine,...), inhibiteurs de la monoamine oxydase (iproniazide), antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline), des antidouleurs (Tramadol) et certains antimigraineux (Zolmitriptan, Eletriptan,...) est donc formellement contre-indiquée (51). Cela serait susceptible de provoquer un syndrome sérotoninergique grave, causant des troubles digestifs, cardiovasculaires, des spasmes musculaires et une hyperthermie pouvant mener à un décès.

Des effets indésirables liés aux propriétés psychédéliques de l'ayahuasca sont aussi possibles. On pense notamment à l'apparition éventuelle d'un *bad trip* dont on a déjà parlé dans la partie 1.

III. La DMT endogène

Nous avons expliqué jusqu'à présent les propriétés d'un apport exogène de DMT, illustré par l'utilisation de l'ayahuasca. Mais la DMT est aussi la première molécule psychédélique qui a été découverte avec un caractère endogène.

A. Historique

L'étude « A critical review of reports of endogenous psychedelic N,N-dimethyltryptamines in humans : 1955-2010 » de Barker recense les recherches de traces de DMT endogène depuis 1955 (62). Dans les années 60 de nombreuses études ont été réalisées pour prouver la présence de DMT ou de ses dérivés chez l'être humain. Ces composés sont surtout retrouvés dans les échantillons d'urines. En 1965, Franzen et Gross sont les premiers à retrouver de la DMT dans du sang humain (13). Elle devient alors la première substance psychédélique endogène connue.

Barker a recensé au total 69 études qui ont mis en évidence de la DMT ou deux de ses dérivés, la 5-hydroxy-DMT (ou bufoténine) et la 5-MeO-DMT dans des fluides biologiques humains.

Sur les 69 études :

- 29 ont déterminé la présence de DMT dans les urines. Sur un total de 861 échantillons, 421 étaient positifs à la DMT soit 49%. La plupart de ces échantillons correspondaient à un prélèvement des urines sur 24 heures.
- 11 ont relevé la présence de DMT dans le sang. Sur un total de 417 sujets, 72 étaient positifs, soit 17%. Les études relevant les concentrations sanguines de DMT ont obtenu des résultats allant de 51 pg/ml à 55 ng/ml. Il a été démontré que la concentration de DMT dans le sang veineux et le sang artériel est la même.
- 4 ont trouvé de la DMT dans le liquide cébrospinal. Sur 136 personnes, 56 étaient positives. Les concentrations de DMT retrouvées varient entre 0.12 à 100 ng/ml.

Ces résultats démontrent que de la DMT est synthétisée dans l'organisme. Nous allons donc voir comment cette biosynthèse s'effectue.

B. Biosynthèse

La biosynthèse de la DMT a été décrite pour la première fois en 1961 par Axelrod (63). La DMT est synthétisée à partir du tryptophane. C'est un acide aminé essentiel chez l'Homme. Il doit donc être apporté par l'alimentation. C'est le précurseur de plusieurs composés importants pour l'organisme, notamment de la sérotonine et de la mélatonine. L'acide L-aminé aromatique

décarboxylase (AADC), est une enzyme qui va former de la tryptamine et du CO_2 à partir du tryptophane. Ensuite la tryptamine va subir une première méthylation par l'indoethylamine N-Methyltransferase (INMT) pour obtenir de la NMT. Cette enzyme utilise la S-adénosyl-L-méthionine (SAM) comme une source de groupement méthyl pour produire cette réaction. Une seconde méthylation est effectuée cette fois ci sur la NMT, en utilisant le même procédé, ce qui va permettre la formation de DMT.

La biosynthèse de la DMT est illustrée par la figure 30 issue d'une étude de Jacob et Presti en 2005 (64). Sur le schéma, la réaction 1 est catalysée par l'AADC. Les réactions suivantes sont catalysées par l'INMT.

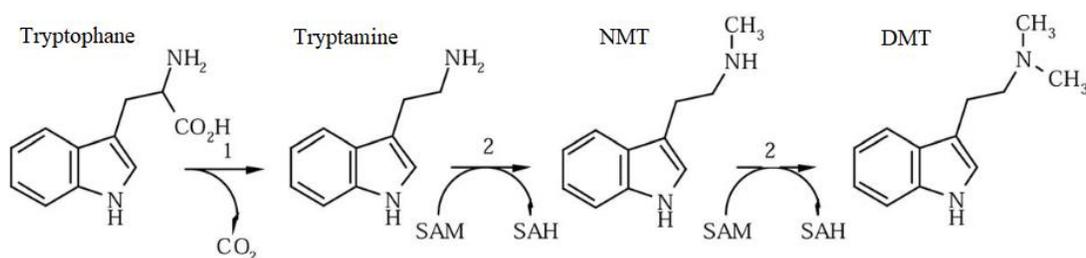


Figure 30. – Biosynthèse de la DMT

La biosynthèse de la DMT est dépendante de l'efficacité enzymatique de l'INMT. L'ARNm de l'INMT a été étudiée chez plusieurs espèces de mammifères. C'est l'INMT du lapin qui a été détaillée et clonée pour la première fois en 1998 (65), puis peu de temps après ce fut au tour de celle de l'Homme (66). Au cours de ces études, Thompson détermine les séquences codantes pour les gènes correspondants à cette enzyme. L'INMT humaine est une protéine de 29 kDa, codée par un gène de 5 471 paires de bases avec un cadre de lecture ouvert de 792 paires de bases situé sur le chromosome 7. Il existe deux isoformes de l'INMT humaine : une de 263 acides aminés et une de 262 acides aminés. Il indique également l'activité relative aux différents substrats de l'INMT : il y a en effet une forte activité envers les méthyltryptamines. De plus, il décrit une activité inhibitrice de la famille des triptans (particulièrement le zolmitriptan), connue pour l'utilisation de ses propriétés antimigraineuses.

L'INMT est présente dans différents tissus de l'organisme. Les quantités les plus importantes sont retrouvées dans les poumons, la thyroïde et les glandes surrénales. Cette enzyme a également été détectée au niveau du placenta, des muscles squelettiques, du cœur, de l'intestin,

de l'estomac, du pancréas et des ganglions lymphatiques (46). Il n'y a pas de grandes concentrations d'INMT au niveau cérébral, à l'exception de l'épiphyse (31). L'INMT permettant la synthèse de la DMT est surtout présente dans les tissus périphériques mais la DMT agit plutôt sur le système nerveux central. Cette situation est plutôt paradoxale. Cependant, la capacité de la DMT à traverser la barrière hémato encéphalique n'exclut pas que sa synthèse soit réalisée au niveau des tissus périphériques pour ensuite atteindre le système nerveux central.

Une étude récente ayant pour but d'étudier le rôle de l'INMT dans la biosynthèse de la DMT endogène a apporté de nouveaux éléments intéressants (67). Pour ce travail, des rats ont été génétiquement modifiés de façon à ne pas exprimer le gène codant pour l'INMT (figure 31).

Dans un premier temps, ils ont déterminé que la présence d'INMT n'était pas nécessaire pour la biosynthèse de la DMT chez le rat. En effet, l'activité enzymatique liée aux tryptamines dans les cellules cérébrales et pulmonaires de rats n'exprimant pas l'INMT, est la même que chez les rats de génotypes sauvages (figure 32).

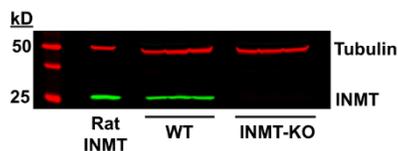


Figure 31. – Western blot montrant la présence d'INMT (en vert) chez les rats sauvages et son absence chez les rats génétiquement modifiés

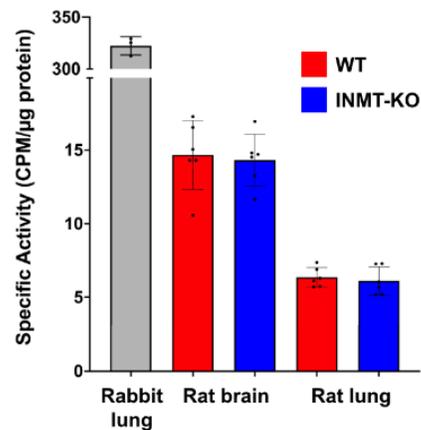


Figure 32. – Activité enzymatique liée aux tryptamines dans des cellules cérébrales et pulmonaires de rats sauvages (en rouge) et génétiquement modifiés (en bleu)

Ils se sont ensuite rendu compte que l'INMT du rat est incapable de former de la NMT et de la DMT à partir de la tryptamine. Néanmoins, comme illustré sur la figure 33, l'INMT humaine et celle du lapin sont tout à fait capables d'effectuer la biosynthèse qu'on a décrite précédemment. Cela peut s'expliquer par la comparaison des séquences codantes pour l'INMT entre les espèces.

Celles du lapin et de l'Homme sont identiques à 89%, alors qu'en comparaison celle du rat n'est identique qu'à 57%. Cette différence structurale ne permettrait donc pas à l'INMT de rat de produire de la DMT à partir de la tryptamine.

Étant donné que des études ont prouvé la présence de DMT dans des cellules cérébrales de rats (12) (68), ces résultats suggèrent l'existence d'une voie enzymatique alternative permettant la synthèse de DMT endogène.

L'existence d'un potentiel mécanisme enzymatique alternatif permettant la production endogène de DMT chez les mammifères fait attendre de nouvelles recherches sur le sujet.

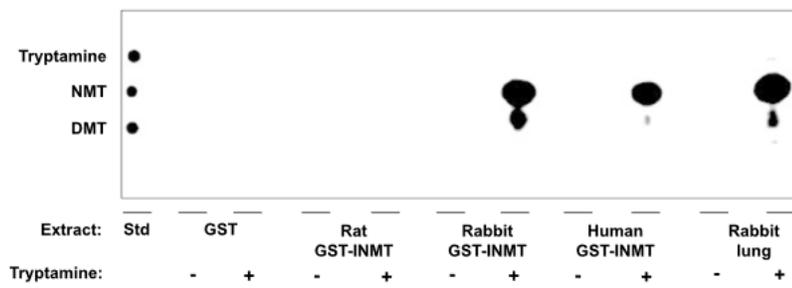


Figure 33. – Chromatographie permettant la mise en évidence de la NMT et de la DMT dans des cellules d'E. Coli exprimant de l'INMT humaine, de rat et de lapin. L'échantillon de cellules pulmonaires de lapin (à droite) tient le rôle de contrôle positif. On voit donc que l'INMT de rat n'a pas la capacité de produire de la NMT et de la DMT, alors que l'INMT humaine et de lapin l'ont.

C. Fonctions

Les différentes fonctions de la DMT endogène ne sont pas encore bien définies. Pour cette partie, nous allons explorer les différentes pistes pouvant expliquer la présence de la DMT dans l'organisme depuis sa caractérisation en tant que molécule endogène.

1) Hypothèse de la transméthylation

En 1952, Osmond et Smythies suggèrent qu'un éventuel trouble métabolique pourrait produire une substance psychomimétique et déclencher les symptômes de la schizophrénie (69).

Par la suite, on a découvert les propriétés psychédéliques de la DMT, sa biosynthèse dans des cellules de mammifères et sa présence chez l'être humain. L'hypothèse selon laquelle la DMT endogène serait impliquée dans les mécanismes déclencheurs de la schizophrénie se développe. Un dysfonctionnement dans la biosynthèse endogène de DMT conduirait à sa production et engendrerait des épisodes psychotiques. Certaines études ont alors trouvé des concentrations plus élevées de DMT dans l'urine de patients schizophrènes (62). De la même façon, des taux élevés d'INMT sont constatés, en comparaison avec les taux exprimés chez les sujets sains. Cependant, ces résultats ne sont pas observés chez tous les schizophrènes et certains travaux ne mettent pas en évidence de différences significatives. Il est alors convenu que la DMT n'est pas la cause de la schizophrénie, mais un facteur intermédiaire pouvant potentiellement influencer les psychoses.

2) Protection cellulaire

Les études sur les agonistes du récepteur sigma 1 ont montré qu'ils ont des effets neuroprotecteurs. Ils agissent en régulant le niveau intracellulaire de calcium afin d'empêcher l'activation des gènes pro-apoptotiques, ce qui va augmenter la survie cellulaire (70). Ils peuvent également protéger les neurones en augmentant l'expression de protéines anti-apoptotiques comme bcl-2 (71). In vitro, il a été démontré que l'activation des récepteurs sigma 1 permettait de diminuer le surplus de calcium intracellulaire induit par une ischémie et une acidose (72). De manière générale, la stimulation des récepteurs sigma 1 permet de moduler la réponse cellulaire et de provoquer une protection cellulaire. En plus de la neuroprotection, les récepteurs sigma-1 permettent d'augmenter la plasticité neuronale et donc de favoriser la régénération cellulaire (31).

Ces données montrent que les récepteurs sigma-1 jouent un rôle important dans la régulation de la survie et de la prolifération cellulaire. La DMT, étant un ligand endogène de ce récepteur, pourrait alors être impliquée.

Une étude en 2012, a démontré la présence d'INMT (permettant la biosynthèse de la DMT) à proximité des récepteurs sigma-1 des sites postsynaptiques des motoneurones. Cette proximité suggère que la DMT serait synthétisée localement pour agir sur les récepteurs sigma-1 de ces motoneurones (73). Cela servirait à diminuer l'excitabilité du motoneurone et par conséquent à diminuer l'activité des muscles squelettiques. Ce mécanisme serait inclus dans un processus adaptatif de l'organisme en situation de stress hypoxique dans le but de préserver les cellules (46).

3) Activité périnatale de l'INMT

La protection cellulaire induite par la DMT pourrait être présente dans la période périnatale. L'enzyme permettant la production endogène de DMT (l'INMT) est observée dans le placenta. Une étude des cellules pulmonaires de lapin en 1974, a mis en évidence un niveau élevé d'INMT chez le nouveau-né avec une concentration maximum à 15 jours, qui va diminuer par la suite (74). Si ce niveau élevé d'enzyme permet effectivement la production de DMT, les récepteurs sigma-1 et 5HT-2_A pourrait influencer la plasticité neuronale et protéger les cellules neuronales dans un contexte d'hypoxie périnatale (75). De plus, une expression adéquate de l'INMT dans le placenta serait un facteur important pour mener la grossesse à terme (76).

4) Immunorégulation

De par sa liaison aux récepteurs sérotoninergiques et à sigma-1, la DMT endogène pourrait avoir un rôle important dans les processus d'immunorégulation. Ce mécanisme permet une réponse adaptée de l'organisme face aux pathogènes et d'éviter toute réaction disproportionnée qui pourraient entraîner des maladies inflammatoires ou auto-immunes.

Des récepteurs sigma-1 sont présents sur plusieurs cellules du système immunitaire. Ses agonistes, comme la DMT, induisent une réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation de la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (77).

La sérotonine est aussi impliquée dans les phénomènes inflammatoires et permet la modulation des fonctions immunitaires. Une étude nommée « 5-HT and the Immune system » réalisée en 2011 décrit le rôle de la sérotonine sur le système immunitaire (78). La sérotonine est notamment un cofacteur intrinsèque qui permet l'activation des lymphocytes T (79).

Une étude en 2011 a démontré une augmentation du nombre de lymphocyte NK dans le sang à la suite d'une administration d'ayahuasca (80). Ces lymphocytes vont éliminer les cellules infectées par un pathogène et celles ayant subi une transformation cellulaire. Elles ont donc un rôle primordial dans l'immunité et une action anti-tumorale intrinsèque. L'augmentation de sa concentration sanguine par l'ayahuasca suggère que la DMT pourrait en être responsable. Pour nuancer, il faut garder en mémoire que la composition de l'ayahuasca est très variable. C'est peut être un autre composant de la boisson psychédélique qui est donc responsable de cet effet.

5) Cancer

Il existe un lien entre l'expression de l'INMT et les cancers. Kopantzev explique en 2008 que l'expression de l'INMT dans des cellules cancéreuses (poumons) est diminuée par rapport à des cellules saines (81). Cette diminution de l'expression de l'INMT a été également observée dans le cancer de la prostate (82). La biosynthèse de DMT pourrait alors être également perturbée. L'immunorégulation et son activité anti tumorale intrinsèque évoquée précédemment ne seraient pas adaptées. La DMT, grâce à la présence d'INMT, pourrait être capable de réguler la carcinogénèse (46).

6) Autres

Un rôle anxiolytique de la DMT endogène est parfois évoqué. En effet, les agonistes sérotoninergiques sont bien connus pour entraîner des effets antidépresseurs et anxiolytiques. De plus, il a été observé une augmentation de l'activité de l'INMT en situation de stress (64). Néanmoins, cette dernière observation doit être plus approfondie chez l'homme.

Une étude de 2018, explorant le rôle potentiel de la DMT endogène (83), suggère une implication possible au niveau des intestins. Il existe un nombre important de récepteurs de la sérotonine au niveau du système nerveux entérique. Une activité anormale de l'INMT observée dans une maladie intestinale (maladie de Hirschsprung) suggère une éventuelle fonction physiologique de la DMT sur le système nerveux entérique.

Il a été observé chez des rats que la concentration de DMT dans le cortex cérébral est significativement augmentée à la suite d'un arrêt cardiaque provoqué (12). Mais dans la même situation, les concentrations d'autres neurotransmetteurs sont également augmentées. Le rôle de la DMT dans ce mécanisme n'est donc pas déterminé (84).

Par ailleurs, la DMT pourrait participer dans les mécanismes de fin de vie. En effet, les propriétés neuroprotectrices sont importantes dans un contexte d'arrêt cardio-vasculaire pour prolonger la durée de vie des cellules cérébrales. La DMT pourrait alors être synthétisée par l'organisme dans le but de stimuler les récepteurs sigma-1 permettant cette protection cellulaire. Les cellules pulmonaires (où on va trouver de forte concentration d'INMT) pourraient être susceptibles de tenir cette fonction. Les effets subjectifs ressentis dans les expériences de mort imminente sont semblables à ceux provoqués par l'administration d'une forte dose de DMT (85).

Cette observation pourrait indiquer que la DMT serait impliquée dans ce processus (46). Cependant, cette hypothèse nécessite la synthèse d'une forte dose de DMT endogène, ce qui n'a jamais été observée.

7) Des effets psychédéliques ?

En 2018, D. Nichols se demande si la DMT endogène serait capable d'induire des effets psychédéliques (86). Nous avons vu précédemment que les effets psychédéliques de la DMT débutent à une concentration de 60 ng/ml dans le tissu cérébral et que son activité psychédélique intense se situe à partir de 100 ng/ml. Selon le modèle réalisé par Gallimore et Strassman en 2016 (37), pour un individu de 75 kg, un bolus de 25 mg de DMT serait nécessaire pour atteindre la concentration de 100 ng/ml. Pour obtenir les effets psychédéliques avec une synthèse endogène, il faudrait que l'organisme soit capable de produire 25 mg de DMT de façon très rapide (en 1 à 2 minutes) afin d'éviter la dégradation rapide par la MAO-A. Il semble improbable que le cerveau réussisse à synthétiser une grande quantité de DMT alors qu'on ne la trouve habituellement que sous forme de traces.

On peut penser que la DMT est peut être concentrée et accumulée dans le cerveau, ce qui permettrait un relargage en quantité suffisante pour obtenir les effets psychédéliques. D. Nichols arrive à la conclusion qu' « il n'existe aucune preuve suggérant que la DMT puisse s'accumuler dans le cerveau ou dans les neurones à des concentration physiologiquement pertinentes ».

La DMT doit donc être considérée comme provoquant des effets psychédéliques uniquement lorsqu'elle est apportée de manière exogène. Les fonctions probables de la DMT endogène sont liées à la régulation de mécanismes physiopathologiques comme la neuroprotection ou la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

Partie 3 : Le potentiel d'utilisation en thérapeutique de la DMT

Dans cette partie, nous allons explorer le potentiel d'utilisation en thérapeutique de la DMT. Comment optimiser l'administration de la DMT ? Dans quels buts pourrions-nous utiliser les propriétés psychédéliques et physiologiques de cette molécule ?

I. Voies d'administration de la DMT

Avant de savoir dans quelles situations la DMT pourrait être utilisée en thérapeutique, il faut savoir par quels moyens nous pouvons l'administrer. Le profil pharmacocinétique de cette molécule pose quelques contraintes pour son administration. En effet, son métabolisme rapide et sa mauvaise biodisponibilité par voie orale ne permet pas une grande liberté concernant le choix de la voie d'administration.

A. Voie orale avec inhibition des MAO

On pourrait dans un premier temps s'inspirer de son usage traditionnel dans l'ayahuasca. La présence de MAO-A empêche la DMT d'être active par voie orale. Il suffit donc d'associer à la prise de DMT un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). C'est le principe du « pharmahuasca ». C'est une version pharmaceutique du breuvage traditionnel. Si on veut utiliser les mêmes molécules, la dose recommandée serait de 50 mg de DMT et de 100 mg d'harmaline. D'autres combinaisons ont été testées avec succès, notamment en utilisant 50 mg d'harmaline, 50 mg d'harminine et 50 mg de DMT (84). La DMT et les IMAO sont ingérés par voie orale dans deux gélules distinctes :

- une pour les IMAO à prendre en premier
- une pour la DMT prise 15 à 20 minutes plus tard, ce qui permet aux IMAO d'agir afin d'optimiser les effets de la DMT.

On peut également utiliser les IMAO plus classiques comme le moclobémide (Moclamine®) qui est un inhibiteur réversible de la MAO-A utilisé en tant qu'antidépresseur (87).

Cette solution permet l'utilisation de la DMT par voie orale, ce qui est plus pratique pour l'administration d'une substance. De plus, contrairement à l'usage traditionnel d'ayahuasca, les doses administrées de DMT et d'IMAO sont connues. Cette standardisation des doses est potentiellement utile pour la recherche concernant la DMT.

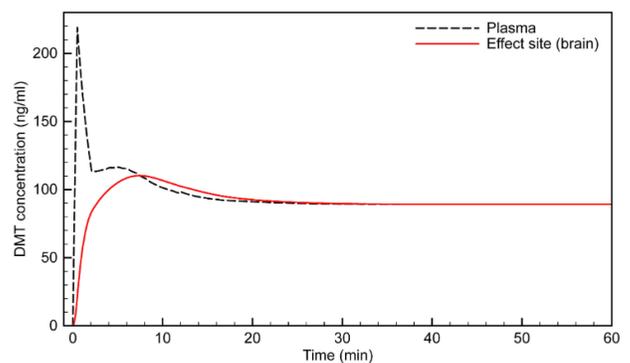
Cependant, les effets secondaires des IMAO sont contraignants. En effet, ils présentent de nombreuses contre-indications liées aux interactions médicamenteuses, pouvant induire un syndrome sérotoninergique grave évoqué dans la partie 2.

B. Voies parentérales

L'administration de la DMT peut aussi se faire par injection parentérale. En effet, cette solution permet d'éviter la dégradation rapide de la DMT par les MAO intestinales.

La voie intraveineuse est la plus connue. Nous avons précédemment étudié le profil pharmacocinétique de la DMT en utilisant des modèles basés sur une administration IV. Une administration en continue est même envisageable en utilisant le modèle de Gallimore et Strassman (37). Ils ont réalisé un modèle pour obtenir un effet psychédélique intense prolongé qui se produit à une concentration de 100 ng/ml dans le cerveau (figure 34).

Figure 34. – Estimation de la concentration de DMT en fonction du temps selon le modèle de Gallimore et Strassman pour une administration IV en continue



Szára, le premier à administrer de la DMT, a utilisé la voie intramusculaire (IM) (30). Les effets apparaissent rapidement en 2 à 5 min et durent entre 30 et 60 minutes. Cette voie produit des effets moins intenses que la voie IV (84). Il faut donc une plus grande quantité que la voie IV pour obtenir le même effet.

Ces voies d'administration sont connues et utilisées depuis longtemps. De plus, elles permettent d'éviter le métabolisme intestinal de la molécule et donc de ne pas l'associer avec des IMAO provoquant des effets secondaires et des risques d'interactions médicamenteuses.

Mais cette solution présente des inconvénients. Elle nécessite une injection faite par un professionnel de santé formé et du matériel adapté. Cela rend l'auto administration par le patient difficilement possible. De plus, ces voies sont plus « invasives » qu'une administration per os, ce qui peut freiner son utilisation. Enfin, c'est une alternative intéressante si on souhaite administrer une forte dose de DMT dans le but de produire des effets psychédéliques dans un contexte contrôlé, mais bien moins utile si on souhaite administrer de petites doses sans provoquer les effets psychédéliques de la DMT.

C. Voie orale sans IMAO

Il est possible d'administrer des analogues structuraux de la DMT sans avoir besoin d'associer un IMAO. En effet, on peut modifier la molécule de DMT dans le but de limiter son métabolisme, tout en maintenant l'affinité pour ses récepteurs.

Une possibilité est d'ajouter un groupement méthyle ou d'autres groupements de petites tailles sur la DMT. Certains de ces analogues de la DMT, seraient susceptibles de conserver une partie des effets de la DMT et de limiter son métabolisme. Par exemple, une étude de Dunlap et al. en 2020 (88), a essayé de trouver un analogue de la DMT n'ayant aucun ou peu d'effets psychédéliques, mais en conservant les propriétés permettant l'amélioration de la neuroplasticité.

Une deuxième solution consiste à remplacer les hydrogènes alpha et bêta présents sur la chaîne latérale de la DMT par du deutérium. Le deutérium est un isotope stable de l'hydrogène qui contient un neutron en plus. Cette substitution forme de la $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tétradeutéro-DMT (D_4 DMT) représentée sur la figure 35 (31). Cette molécule peut être synthétisée chimiquement en laboratoire. En 1982, Beaton et al. observent que la D_4 DMT a un délai d'action plus court, avec une durée

d'action plus longue, pour une efficacité semblable en comparaison avec la DMT classique (89). En effet, la MAO a plus de difficultés à extraire le deuterium par rapport à l'hydrogène classique. Cette modification structurale permet donc de diminuer le métabolisme induit par les MAO (90). De plus, la biodisponibilité orale de la DMT, pourrait être améliorée grâce au deuterium. Cette dernière caractéristique de la D₄DMT n'a pas encore été expérimentée à ce jour.

Potentiellement, la D₄DMT pourrait être aussi efficace que l'ayahuasca ou le « pharmahuasca », mais sans utiliser d'IMAO; et donc sans les risques qui y sont associés. Par conséquent, Barker propose le terme « deuterhuasca » pour nommer cet analogue structurel de la DMT (84).

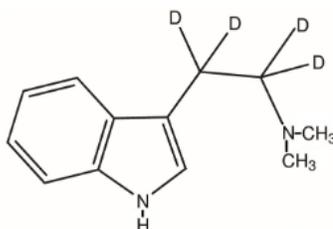


Figure 35. – Structure de la D₄DMT (D = deuterium)

D. Autres voies

On pourrait utiliser d'autres voies, dont certaines sont suggérées par Arnold et al. en 2021 (91). Ils proposent notamment un spray nasal délivrant 6.5 mg de DMT par pulvérisation et un inhalateur oral produisant un aérosol contenant 1 mg de DMT. La substance serait alors inhalée.

Un patch transdermique permettant une administration transcutanée est également proposé.

De manière générale, le but de ces voies alternatives est d'éviter un passage intestinal de la DMT, pour empêcher sa dégradation rapide par les MAO. Par conséquent, toutes les formulations galéniques stables permettant de contourner la mauvaise biodisponibilité par voie orale de la DMT seraient envisageables.

Cependant, aucune de ces possibilités n'a été encore testée.

Pour choisir quelle voie d'administration serait optimale, il faut également prendre en compte le contexte. Par exemple, la voie IV serait plus adaptée pour administrer une dose

importante de DMT, pour un effet de courte durée. Cette utilisation est cohérente pour intégrer un programme de psychothérapie psychédélique. Par opposition, si on souhaite plutôt agir sur le long terme avec des doses faibles non-psychédéliques, afin d'utiliser les propriétés pharmacologiques de la DMT, l'administration d'un analogue structurel comme la D₄DMT pourrait être plus adaptée. Le choix du mode d'administration dépendra donc de l'indication thérapeutique.

II. Perspectives thérapeutiques

Il existe plusieurs perspectives thérapeutiques permettant l'utilisation de la DMT. Celles-ci peuvent être liées aux propriétés psychédéliques de la molécule, ou liées à la régulation de mécanismes physiopathologiques comme dans les mécanismes de protection cellulaire.

A. Psychiatrie

De manière générale, la DMT pourrait être utilisée comme thérapeutique dans un contexte de dépression et d'anxiété. L'usage d'agonistes sérotoninergiques dans ces pathologies est courant. De plus, sa liaison avec les récepteurs TAAR pourraient entraîner des effets anxiolytiques et antipsychotiques (31). Mais contrairement aux molécules déjà utilisées en thérapeutique, la DMT entraîne des effets psychédéliques subjectifs. Ils peuvent être considérés comme un effet indésirable, mais parfois recherchés dans un cadre de psychothérapie.

1) Approche psychédélique

Les indications thérapeutiques probables de la DMT peuvent être exploitées grâce aux psychothérapies assistées par les psychédéliques (PAP), dont le principe a été expliqué dans la première partie de ce travail.

L'approche psychédélique de ces thérapies, qui consiste en l'administration d'une forte dose de psychédélique en dose unique ponctuelle (ou en 2 doses maximum), est intéressante dans le cadre de la prise en charge des addictions, des troubles obsessionnels compulsifs, du syndrome de stress post traumatique, de l'anxiété ou de la dépression (23) (92). Cela permettrait d'exploiter les effets bénéfiques à long terme des psychédéliques que nous avons déjà décrits (amélioration de l'humeur et des relations sociales). C'est donc les effets de rémanence des psychédéliques qui sont

recherchés. Les PAP doivent être réalisées avec un psychiatre, dans un cadre adapté, afin d’avoir un *set and setting* positif et donc de limiter l’apparition de crises d’anxiété liées aux effets psychédéliques de la molécule utilisée.

En 2015, Osorio et al. étudient l’effet antidépresseur d’une dose unique d’ayahuasca chez des sujets dépressifs chroniques. Ils ont démontré que l’ayahuasca a un effet antidépresseur significatif jusqu’à 21 jours. De plus, l’ayahuasca a un délai d’action plus rapide que les antidépresseurs déjà utilisés en thérapeutique. Cela suggère que ce mélange de DMT et de β -carbolines pourrait être utile dans cette indication. Mais des effets secondaires sont constatés. On relève notamment des nausées et vomissements chez 50% des participants. Une prémédication antiémétique pourrait être éventuellement utilisée avant l’administration d’ayahuasca. De plus, il faut pouvoir gérer les effets subjectifs de la DMT : ils doivent être suffisants pour être efficaces et utilisables en psychothérapie, mais pas trop puissants pour limiter le risque d’anxiété immédiate. Il faut donc trouver la dose minimale efficace, provoquant le moins d’effets psychédéliques et émétiques.

Ces résultats ont été confirmés en 2019, dans une étude comparant l’efficacité antidépressive de l’ayahuasca en dose unique avec un placebo (93). On y retrouve la figure 36, qui correspond au score MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) permettant de caractériser l’intensité d’un état dépressif, en fonction du temps. On y voit une diminution du score, qui traduit un passage d’un état dépressif modéré (20-34) et sévère (> 35), à un état dépressif bénin (11-19).

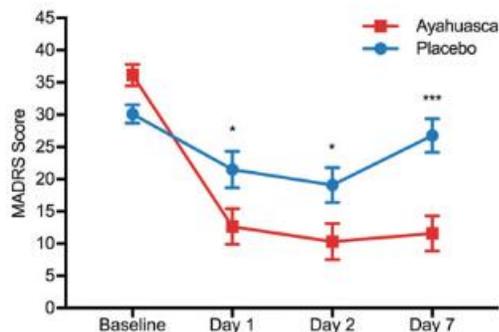


Figure 36. – Score MADRS en fonction du temps à la suite d’une prise d’ayahuasca

Une entreprise londonienne spécialisée dans les biotechnologies, a étudié récemment les conséquences d'une injection de DMT seule en dose unique par voie IV chez des sujets ayant des troubles dépressifs majeurs (94). 21.5 mg de DMT ont été administrés à 34 patients volontaires, entraînant une expérience psychédélique pendant 20 à 30 minutes. L'efficacité du protocole de prise en charge a été quantifiée par le score MADRS. Les résultats ont indiqué un effet antidépresseur significatif rapide et durable (jusqu'à 12 semaines après la dose). En effet, l'efficacité de la PAP a été évaluée 1, 2, 4 et 12 semaines après l'administration de la DMT. La dose injectée a été tolérée par la totalité des participants et aucun effet secondaire n'a été relevé.

On remarque que la plupart des études proposant une utilisation thérapeutique de la DMT dans la prise en charge de la dépression ou de l'anxiété, sont réalisées à l'aide de l'ayahuasca. Il faut prendre en compte que la présence de β -carboline a également une influence sur les résultats de ces études. Les IMAO, sont déjà utilisés, notamment dans la prise en charge de la dépression. Il faut donc savoir dans quelles proportions la DMT et les β -carboline sont impliquées dans l'efficacité du traitement. C'est pourquoi cette dernière étude est très prometteuse concernant l'évaluation de l'efficacité de la DMT dans la prise en charge de la dépression.

Dans ce contexte, l'utilisation de la DMT paraît adaptée. En effet, son profil pharmacocinétique avec un délai rapide et une durée d'action courte, correspond particulièrement avec le principe d'utilisation des psychédéliques dans ce type de thérapie. Cependant, il faudrait adapter la voie d'administration. Les inconvénients des voies parentérales présentés précédemment limitent l'utilisation de la DMT de cette manière. C'est pour cette raison que le LSD et la psilocybine sont préférés dans un contexte de thérapie assistée par psychédélique et qu'ils sont déjà utilisés dans certains pays. Le développement de voies d'administrations alternatives sous forme de spray nasal ou d'inhalateur proposés par Arnold et al. en 2021 (91) pourrait être un facteur permettant l'utilisation de la DMT dans cette situation. Cependant, il n'existe pour le moment aucune étude étudiant l'élaboration et l'efficacité d'un tel procédé.

2) Microdosage

L'utilisation de doses plus faibles, voire même de microdoses, est également envisagée. Il a été démontré, que l'administration répétée de microdoses de psychédéliques entraîne des effets antidépresseurs et anxiolytiques (95). Ces doses faibles, ne provoquent pas les effets subjectifs des psychédéliques et donc limitent l'anxiété qui leur est parfois associé.

Cameron et al. en 2019 (96), étudient les effets de l'administration répétée de microdoses de DMT chez des rongeurs. Ils observent des effets antidépresseurs et anxiolytiques, sans induire des effets psychédéliques. Ils suggèrent, que l'utilisation de faibles doses de DMT est suffisante pour augmenter la plasticité neuronale des neurones impliqués dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété. Les psychédéliques provoquent des changements structuraux au niveau des neurones qui vont augmenter le nombre de synapses. L'activité neuronale est donc améliorée. Une atrophie des neurones du cortex préfrontal est impliquée dans les mécanismes physiopathologiques des troubles dépressifs. La capacité d'induction de la plasticité neuronale, pourrait alors être responsable de l'action antidépressive de ces molécules (43).

Ce pouvoir psychoplastogène entraînant des effets antidépresseurs, a été étudié par Dunlap et al. en 2020 (88) avec des analogues de la DMT (voir figure 37). Ils sont capables d'augmenter la production de dendrites permettant de recevoir et de conduire l'influx nerveux, notamment au niveau des neurones pyramidaux.

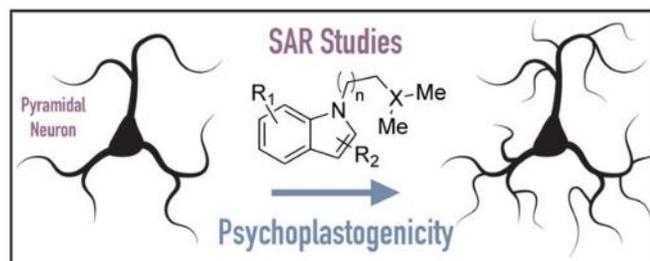


Figure 37. – Illustration de l'effet psychoplastogène des analogues de la DMT

Nous avons précédemment déterminé, que les risques de tolérance et de dépendance concernant la DMT étaient minimes. Ces caractéristiques permettent donc l'utilisation potentielle de la DMT en tant que psychédélique administré en microdose. L'avantage principal de cette approche, est qu'aucun effet subjectif psychédélique n'est observé, ce qui est intéressant pour une éventuelle utilisation thérapeutique de la DMT dans ce contexte. Cela pourrait permettre une administration autonome du patient pour la prise en charge de la dépression ou de l'anxiété. Mais il faut auparavant prouver son efficacité thérapeutique chez l'Homme et établir une voie d'administration adaptée, ce qui n'est pas le cas actuellement. De plus, il existe trop peu de données concernant son utilisation à long terme.

3) Addiction

On a également une possibilité d'utilisation de la DMT dans la prise en charge des addictions (97). Son principe d'utilisation dans cette indication potentielle, est un mélange de l'approche psychédélique et de l'approche recherchant les effets physiologiques de la DMT.

L'ayahuasca, serait capable d'améliorer la capacité d'abstinence concernant la consommation d'alcool, de cocaïne et d'amphétamines (98) (99). Selon Liester et Prickett (100), la DMT permet de réduire la concentration de dopamine cérébrale. L'activité liée au récepteur 5HT-2_A entraîne une inhibition de la dopamine au niveau du système mésolimbique, nigrostrié et mésocortical qui agissent notamment sur le système de la récompense, impliqué dans les mécanismes de l'addiction. De plus les modifications de personnalité et les changements des schémas de pensée faisant parfois suite à une expérience psychédélique intense seraient susceptibles de favoriser l'abstinence relative aux substances addictives. Enfin, les propriétés psychoplastogènes de la DMT pourraient avoir une activité anti-addictive (88). En effet, les neurones pyramidaux du cortex préfrontal, sont impliqués dans les mécanismes du circuit de la récompense. Les modifications des connexions neuronales pourraient donc le moduler et entraîner des propriétés anti-addictives.

B. Protection cellulaire

Il a été démontré que la DMT présente des capacités de protection cellulaire dans un contexte d'hypoxie. On a observé *in vitro*, sur des neurones corticaux humains, des cellules dendritiques et des macrophages, une survie des cellules plus importante lorsqu'elles sont traitées avec de la DMT dans un contexte d'hypoxie cellulaire (101). Ces résultats ont été confirmés *in vivo*, en 2021 sur un modèle animal. Ils ont provoqué une ischémie chez des rats anesthésiés et ont induit une hypoxie cérébrale. La DMT a alors augmenté la survie des cellules cérébrales. Ce mécanisme serait lié à la régulation des mécanismes de résistance au stress oxydatif et à l'apoptose par l'activation du récepteur sigma-1 (102).

Des mécanismes d'ischémie-reperfusion sont observés dans de nombreuses situations physiopathologiques comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'arrêt cardiaque (103). Cela correspond à l'alternance d'une phase d'hypoxie à une phase de

réoxygénation à l'échelle cellulaire. Ce processus provoque les mécanismes d'apoptose et par conséquent, des dommages cellulaires importants.

En effet, au cours d'une ischémie-reperfusion, un mécanisme appelé transition de perméabilité mitochondriale, se met en place (figure 38). Le pore de perméabilité mitochondrial (PTP) est localisé à travers la membrane mitochondriale. Un excès de calcium (Ca^{2+}) et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) permet l'ouverture de ce canal. L'ouverture du PTP provoque un gonflement de la mitochondrie à cause d'une entrée massive d'eau et d'électrolytes. L'excès de calcium est libéré dans le cytosol. Enfin, des facteurs pro-apoptotiques sont relâchés dans la cellule. Ce processus provoque donc la mort cellulaire. L'inhibition de l'ouverture du PTP est donc un moyen permettant la protection de la cellule. La régulation des canaux ioniques liée à l'activation du récepteur sigma-1 par la DMT pourrait alors jouer ce rôle.

La DMT pourrait donc être utilisée pour protéger les cellules en cas d'hypoxie. Il faudrait alors une action rapide pour limiter les dommages cellulaires, l'administration parentérale est dans ce cas, la plus adaptée.

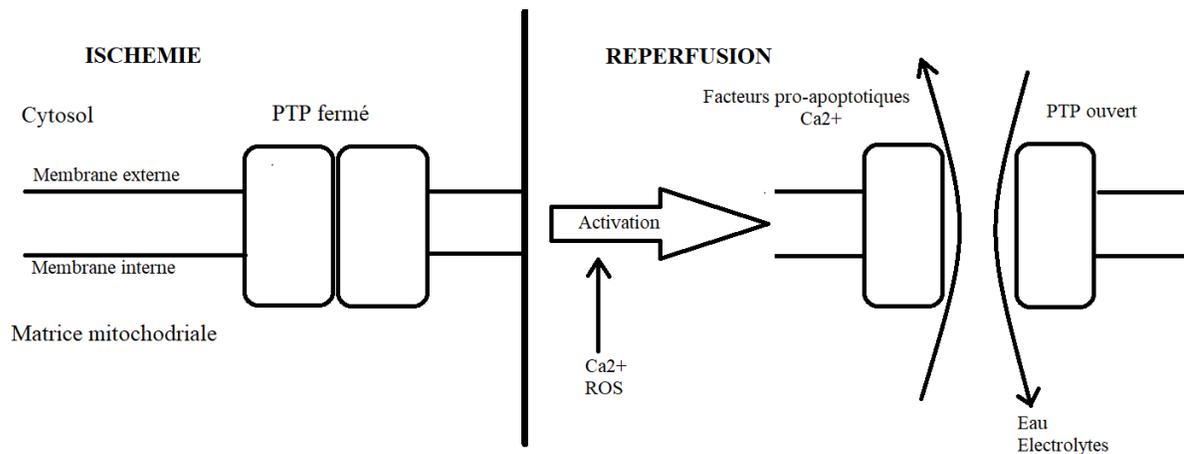


Figure 38. – Schéma du mécanisme de transition de perméabilité mitochondriale par le PTP

Ce phénomène d'ischémie-reperfusion est primordial dans un contexte de greffe. Favreau et al. en 2013 expliquent l'importance de ce phénomène concernant une greffe de rein (104). Une étude réalisée en 2019, démontre qu'une administration de DMT permet de prévenir les dommages cellulaires liés à l'ischémie-reperfusion (105). Ils ont empêché ponctuellement l'irrigation sanguine des reins chez des rats pendant une heure, ce qui a provoqué une hypoxie des cellules rénales. Ils

ont alors observé que la mort cellulaire provoquée par cette hypoxie était moins importante chez les rats traités avec de la DMT.

Il est donc envisageable que la DMT soit utilisée en tant que protecteur cellulaire pour optimiser les chances de réussite d'une transplantation rénale. Des études complémentaires prouvant le potentiel thérapeutique sur des cellules d'autres organes susceptibles d'être transplantés, pourrait élargir les possibilités d'utilisation de la DMT.

C. Autres

1) Oncologie

Une application possible de la DMT, est évoquée dans la prise en charge des cancers. Une étude de 2013 de Schenderg (56), propose un rôle possible de l'ayahuasca dans ce contexte.

La DMT serait capable d'atténuer l'effet Warbug qui correspond à la capacité de la cellule cancéreuse de déséquilibrer le métabolisme énergétique pour subvenir aux besoins d'énergie supplémentaire nécessaire à la prolifération cellulaire anormale. Une glycolyse anaérobie anormale convertissant le glucose en acide lactique est alors observée chez les cellules tumorales (106). Cet effet pourrait être atténué par la régulation du calcium provoquée par la fixation de la DMT au récepteur sigma-1. Un mécanisme spécifique permettrait également l'ouverture du PTP, afin d'éliminer les cellules cancéreuses. Enfin, l'augmentation du nombre de lymphocytes NK causée par la DMT, influencerait la destruction des cellules tumorales.

Les β -carbolines associées à la DMT ont aussi des propriétés anticancéreuses intéressantes. Une activité inhibitrice de l'angiogenèse tumorale est observée avec l'harmine (107). Les β -carbolines ont aussi des propriétés réduisant la prolifération cellulaire et augmentant l'apoptose de cellules tumorales.

L'ayahuasca, pourrait donc être potentiellement utilisé en oncologie. Cependant, aucune recherche n'a prouvé l'efficacité thérapeutique de cette hypothèse.

Les effets inducteurs de l'apoptose présentés ici, sont en opposition avec les propriétés de protections cellulaires expliquées précédemment. Étant donné la capacité de protection cellulaire de la DMT, on pourrait s'attendre à une amplification de la prolifération cellulaire tumorale, mais

on observe plutôt une action inhibitrice. Ceci pourrait s'expliquer par le mécanisme d'action particulier des récepteurs sigma-1. En effet, son rôle dans une situation cancéreuse semble atypique et se différencie de son activité dans le système nerveux central (108). L'activité régulatrice par les récepteurs sigma-1 est différente selon la localisation et le contexte cellulaire. Des recherches complémentaires sont donc nécessaires pour comprendre le rôle de la DMT dans les mécanismes oncologiques.

2) Maladies neurodégénératives

La capacité de la DMT à améliorer la plasticité neuronale par son action sur les récepteurs 5HT-2_A et sur les récepteurs sigma-1, associée à son action neuroprotectrice, seraient intéressantes pour la prise en charge des maladies neurodégénératives.

Une étude de Ryskamp et al. de 2019 (109), explique le rôle des agonistes des récepteurs sigma-1 en fonction de différentes pathologies neurodégénératives. La forte concentration de récepteur sigma-1 dans les motoneurons et son activité neuroprotectrice pourraient en faire une cible thérapeutique de choix pour la prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot). En effet, cette maladie est liée à une dégénérescence des motoneurons.

De plus, cette étude, propose une utilité thérapeutique des agonistes sigma-1 pour la maladie de Parkinson, d'Alzheimer et la chorée de Huntington en exploitant les propriétés neuroprotectrices de ce récepteur.

La DMT étant un agoniste sigma-1, pourrait donc éventuellement être utilisée dans ce contexte.

Les possibles utilisations de la DMT en thérapeutique sont donc variées. Le domaine d'application le plus probable et le plus étudié pour le moment est celui de la psychiatrie. En effet, son utilisation dans le cadre de PAP, pourrait permettre une prise en charge de la dépression, de l'anxiété et des addictions en utilisant à la fois les effets subjectifs des psychédéliques et les effets psychoplastogènes.

La deuxième application probable de la DMT, concerne ses propriétés de protection cellulaire. Elle pourrait permettre de limiter les dommages cellulaires provoqués par toute situation

entraînant une hypoxie des tissus, comme par exemple un arrêt cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un infarctus ou une transplantation d'organe.

D'autres perspectives d'utilisation thérapeutique de la DMT sont également proposées concernant la prise en charge de maladies neurodégénératives ou de cancers. Cependant, il existe pour le moment, trop peu de données permettant d'affirmer une utilisation potentielle dans ces situations.

Pour nuancer, il faut mettre en évidence que la plupart des recherches concernant l'application thérapeutique de la DMT sont :

- expérimentées in vitro ou sur un modèle animal, mais pas encore chez l'Homme
- extrapolées en utilisant les recherches déjà réalisées sur d'autres molécules psychédéliques, ou d'autres molécules ciblant les mêmes récepteurs que la DMT
- réalisées à partir de consommations d'ayahuasca, dans lequel on trouve en plus de la DMT, des β -carboline qui ont aussi des propriétés thérapeutiques.

Il reste donc encore beaucoup de chemin à parcourir, pour pouvoir déterminer de façon concrète une application thérapeutique à la DMT. Cependant, les études réalisées sont prometteuses, en particulier dans le domaine de la psychiatrie. On ne connaît pas encore toutes les fonctions de la DMT endogène mais elles sont variées. De nouvelles recherches visant à expliquer son rôle dans l'organisme sont donc nécessaires, ce qui permettrait probablement de compléter et de préciser les domaines d'application thérapeutique possibles.

Conclusion

Nous avons montré par ce travail que la diméthyltryptamine est une molécule ayant deux aspects bien distincts.

Le premier aspect correspond aux propriétés psychédéliques que nous avons définies dans la première partie. Les hallucinogènes psychédéliques provoquent des modifications spécifiques de la perception sensorielle. Cependant, leur statut réglementaire particulier et la représentation qu'ils ont dans l'imaginaire collectif, ont considérablement réduit le nombre d'études sur le sujet. Néanmoins, depuis les années 90, un regain d'intérêt pour ces molécules est observé. Cette réémergence de la recherche associée aux psychédéliques, nous a permis d'obtenir de nombreuses informations permettant de préciser les mécanismes d'action et leurs effets. Toutes ces données, nous ont donc permis de décrire les aspects chimiques et pharmacologiques de la diméthyltryptamine. Grâce à la description de la boisson traditionnelle psychédélique sud-américaine appelée ayahuasca, nous avons pu illustrer les contraintes liées à la mauvaise biodisponibilité orale de la molécule en raison d'un métabolisme rapide par les monoamines oxydases. Ces effets, si particuliers, sont observés uniquement par un apport exogène suffisant de diméthyltryptamine.

La deuxième caractéristique de la diméthyltryptamine est son caractère endogène. En effet, de nombreuses études ont retrouvé sa présence dans notre organisme. On a étudié sa biosynthèse par l'INMT, une enzyme permettant de méthyler deux fois la tryptamine afin d'obtenir de la DMT. Cependant, une étude récente a émis l'hypothèse de l'existence d'une voie alternative chez les mammifères, ne faisant pas intervenir cette enzyme. Le rôle de la DMT endogène n'est pas encore compris dans sa totalité et serait plutôt lié à la régulation de mécanismes physiopathologiques comme la neuroprotection ou la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

Il faut donc bien différencier ces deux aspects de la DMT. D'un côté, nous avons la DMT endogène et son rôle de régulation. De l'autre, nous avons une molécule considérée comme étant un hallucinogène psychédélique, mais uniquement lorsqu'elle est apportée de manière exogène.

Pour conclure ce travail, nous avons exploré les potentielles utilisations thérapeutiques de la DMT, pouvant être liées à la fois aux propriétés psychédéliques de la molécule, mais aussi à la

régulation de mécanismes physiopathologiques. Nous avons donc étudié les différentes voies d'administration possibles. Le choix de la meilleure méthode dépend bien évidemment de l'indication thérapeutique de la molécule. Le domaine d'application le plus probable est celui de la psychiatrie, avec l'objectif d'améliorer la prise en charge de la dépression, de l'anxiété et des addictions. La DMT pourrait alors être utilisée en psychothérapie assistée par psychédélique, comme le sont déjà le LSD et la psilocybine dans certains pays. On a également déterminé une possible utilisation dans des situations provoquant une hypoxie des tissus comme un arrêt cardiaque, un accident vasculaire cérébral, un infarctus ou une transplantation d'organe. Dans ce contexte, ce sont les propriétés de protection cellulaire qui sont impliquées.

A ce jour, plusieurs études prometteuses tentent de préciser le rôle et le fonctionnement de la DMT, ce qui nous permettra potentiellement de proposer par la suite, une application thérapeutique concrète de cette molécule endogène et psychédélique.

Bibliographie

1. française A. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9P4915>
2. Strassman R. DMT : la molécule de l'esprit : les potentialités insoupçonnées du cerveau humain. Éditions Exergue, 2^{ème} édition le 7 février 2017.
3. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* avr 2016;68(2):264-355.
4. Sueur C. Etat des lieux de la recherche sur les capacités thérapeutiques des hallucinogènes au 21 e siècle. Dans *Psychotropes*, Éditions De Boeck supérieur 2017;
5. Almubayedh H, Albannay R, Alelq K, Ahmad R, Ahmad N, Naqvi AA. Clinical uses and toxicity of *Atropa belladonna*; an evidence based comprehensive retrospective review (2003-2017). *Biosci Biotech Res Comm.* 25 janv 2018;11(1):41-8.
6. Soni P, Siddiqui AA, Dwivedi J, Soni V. Pharmacological properties of *Datura stramonium* L. as a potential medicinal tree: An overview. *Asian Pac J Trop Biomed.* déc 2012;2(12):1002-8.
7. Johnston GAR. Muscimol as an Ionotropic GABA Receptor Agonist. *Neurochem Res.* oct 2014;39(10):1942-7.
8. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S, et al. Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 sept 2002;99(18):11934-9.
9. Glennon RA, Titeler M, McKenney JD. Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences.* 17 déc 1984;35(25):2505-11.
10. Ray TS. Psychedelics and the Human Receptorome. *PLOS ONE.* 2 févr 2010;5(2):e9019.
11. Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho Á. Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals.* nov 2020;13(11):334.
12. 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.* 27 juin 2019;9(1):9333.
13. Franzen F, Gross H. Tryptamine, N,N-Dimethyltryptamine, N,N-Dimethyl-5-hydroxytryptamine and 5-Methoxytryptamine in Human Blood and Urine. *Nature.* juin 1965;206(4988):1052-1052.
14. Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, Li JX. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. France CP, éditeur. *Pharmacol Rev.* 1 janv 2020;72(1):50-79.

15. Reynaud-Maurupt C. Usages contemporains de plantes et champignons hallucinogènes: une enquête qualitative exploratoire conduite en France. Saint-Denis-La Plaine: OFDT; 2006.
16. Ljuslin M, Schaller A. Réémergence de la médecine psychédélique. Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie. 1 janv 2017;168:61-72.
17. Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV) 2010 | PLOS ONE [Internet]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0012412>
18. Carrigan K. Carrive L. Hacquet R. Millet G. Psychédéliques - Manuel de Réduction des Risques. Edition numérique, 1^{ère} édition en novembre 2022
19. Cohen Kadosh R, Cohen Kadosh K, Henik A. The neuronal correlate of bidirectional synesthesia: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. J Cogn Neurosci. déc 2007;19(12):2050-9.
20. 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. 1 mars 2015;29(3):241-53.
21. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. Psychopharmacology. 1 août 2006;187(3):268-83.
22. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences. 4 févr 2020;117(5):2338-46.
23. Passie T, Guss J, Krähenmann R. Lower-dose psycholytic therapy – A neglected approach. Frontiers in Psychiatry [Internet]. 2022;13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2022.1020505>
24. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts - Tehseen Noorani, Albert Garcia-Romeu, Thomas C Swift, Roland R Griffiths, Matthew W Johnson, 2018. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881118780612>
25. Convention sur les substances psychotropes [Internet]. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/fr/treaties/psychotropics.html](http://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/psychotropics.html)
26. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
27. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 RELATIVE AUX MESURES SANITAIRES DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE, ET A LA REPRESSION DU TRAFIC ET DE L'USAGE ILLICITE DES SUBSTANCES VENENEUSES. 70-1320 déc 31, 1970.

28. Artru E, Rabeyron T. Psychédéliques, psychothérapie et symbolisation : une revue de littérature dans le champ de la dépression. *L'Évolution Psychiatrique*. sept 2021;86(3):591-616.
29. Manske RHF. A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives. *Can J Res*. nov 1931;5(5):592-600.
30. Szara S. Dimethyltryptamin: its metabolism in man; the relation to its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia*. 15 nov 1956;12(11):441-2.
31. Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Front Neurosci*. 6 août 2018;12:536.
32. Cameron LP, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N,N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chem Neurosci*. 17 oct 2018;9(10):2344-57.
33. PubChem. N,N-Dimethyltryptamine [Internet]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6089>
34. Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*. févr 1994;51(2):98-108.
35. Cohen I, Vogel WH. Determination and physiological disposition of dimethyltryptamine and diethyltryptamine in rat brain, liver and plasma. *Biochemical Pharmacology*. 15 avr 1972;21(8):1214-6.
36. Good M, Joel Z, Benway T, Routledge C, Timmermann C, Erritzoe D, et al. Pharmacokinetics of N,N-dimethyltryptamine in Humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2023;48(3):311-27.
37. Gallimore AR, Strassman RJ. A Model for the Application of Target-Controlled Intravenous Infusion for a Prolonged Immersive DMT Psychedelic Experience. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2016;7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00211>
38. Erspamer V. Observations on the fate of indolalkylamines in the organism. *J Physiol*. 28 janv 1955;127(1):118-33.
39. Eckernäs E, Timmermann C, Carhart-Harris R, Røshammar D, Ashton M. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the psychedelic experience induced by N,N-dimethyltryptamine – Implications for dose considerations. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(12):2928-37.
40. Strassman RJ, Qualls CR. Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. *Archives of General Psychiatry*. 1 févr 1994;51(2):85-97.

41. Simão AY, Gonçalves J, Duarte AP, Barroso M, Cristóvão AC, Gallardo E. Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: A Critical Review. *Medicines (Basel)*. 18 oct 2019;6(4):106.
42. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*. janv 2015;277:99-120.
43. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*. 12 juin 2018;23(11):3170-82.
44. De Deurwaerdère P, Chagraoui A, Cunningham KA. Editorial: Contemporary Perspective on 5-HT_{2C} Receptor Function and Its Pharmacological Targeting. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020;11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.606414>
45. Garcia-Garcia A, Tancredi AN, Leonardo ED. 5-HT_{1A} receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2014;231(4):623-36.
46. Frecska E, Szabo A, Winkelman MJ, Luna LE, McKenna DJ. A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *J Neural Transm*. 1 sept 2013;120(9):1295-303.
47. Pabba M, Sibille E. Sigma-1 and N-Methyl-D-Aspartate Receptors: A Partnership with Beneficial Outcomes. *CXP*. 2015;1(1):47-51.
48. Su TP, Hayashi T, Vaupel DB. When the Endogenous Hallucinogenic Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine Meets the Sigma-1 Receptor. *Sci Signal*. 10 mars 2009;2(61):pe12.
49. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-Dimethyltryptamine. *Brain Res Bull*. sept 2016;126(Pt 1):74-88.
50. Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry*. mai 1996;39(9):784-95.
51. Gable R. Risk Assessment of Ritual Use of Oral Dimethyltryptamine (DMT) and Harmala Alkaloids. *Addiction (Abingdon, England)*. 1 févr 2007;102:24-34.
52. Bois-Mariage F. Ayahuasca : une synthèse interdisciplinaire. *Psychotropes*. 2002;8(1):79-113.
53. Rivier L. Ethnotoxicologie de l'ayahuasca. Congrès CCCTA et SFTA, Martigny - Suisse..pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.sfta.org/img/uploads/2015/07/SFTA_2002.pdf
54. McKenna DJ. *The Scientific Investigation of Ayahuasca: A Review of Past and Current Research*. 1998;1.

55. Pépin G, Duffort G. Ayahuasca : liane de l'âme, chamanes et soumission chimique. *Ann Toxicol Anal.* 2004;16(1):76-84.
56. Schenberg EE. Ayahuasca and cancer treatment. *SAGE Open Med.* 21 oct 2013;1:2050312113508389.
57. National Tropical Botanical Garden | *Banisteriopsis caapi* - Plant Detail - Tropical Plants Database [Internet]. National Tropical Botanical Garden. Disponible sur: <https://ntbg.org/>
58. National Tropical Botanical Garden | *Psychotria viridis* - Plant Detail - Tropical Plants Database [Internet]. National Tropical Botanical Garden. Disponible sur: <https://ntbg.org/>
59. Rivier L, Lindgren JE. "Ayahuasca," the South American hallucinogenic drink: An ethnobotanical and chemical investigation. *Econ Bot.* 1 avr 1972;26(2):101-29.
60. McIlhenny EH, Riba J, Barbanoj MJ, Strassman R, Barker SA. Methodology for and the determination of the major constituents and metabolites of the Amazonian botanical medicine ayahuasca in human urine. *Biomedical Chromatography.* 2011;25(9):970-84.
61. Aarons DH, Victor Rossi G, Orzechowski RF. Cardiovascular Actions of Three Harmala Alkaloids: Harmine, Harmaline, and Harmalol. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1 sept 1977;66(9):1244-8.
62. Barker S, Mcilhenny E, Strassman R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug testing and analysis.* 1 juill 2012;4:617-35.
63. Axelrod J. Enzymatic Formation of Psychotomimetic Metabolites from Normally Occurring Compounds. *Science.* 4 août 1961;134(3475):343-343.
64. Jacob MS, Presti DE. Endogenous psychoactive tryptamines reconsidered: an anxiolytic role for dimethyltryptamine. *Medical Hypotheses.* janv 2005;64(5):930-7.
65. Thompson MA. Rabbit Lung Indolethylamine N-Methyltransferase. *The journal of biological chemistry.* 1998.
66. Thompson MA, Moon E, Kim UJ, Xu J, Siciliano MJ, Weinshilboum RM. Human Indolethylamine N-Methyltransferase: cDNA Cloning and Expression, Gene Cloning, and Chromosomal Localization. *Genomics.* 1 nov 1999;61(3):285-97.
67. Glynos NG, Carter L, Lee SJ, Kim Y, Kennedy RT, Mashour GA, et al. Indolethylamine N-methyltransferase (INMT) is not essential for endogenous tryptamine-dependent methylation activity in rats. *Sci Rep.* 6 janv 2023;13(1):280.
68. Barker SA, Borjigin J, Lomnicka I, Strassman R. LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate. *Biomedical Chromatography.* 2013;27(12):1690-700.

69. Schizophrenia: A New Approach | Journal of Mental Science | Cambridge Core [Internet]. 1952 Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-mental-science/article/abs/schizophrenia-a-new-approach/8298D2CF421A5D0D9F4A689AED993318>
70. Tchedre KT, Yorio T. σ -1 Receptors Protect RGC-5 Cells from Apoptosis by Regulating Intracellular Calcium, Bax Levels, and Caspase-3 Activation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1 juin 2008;49(6):2577-88.
71. Yang S, Bhardwaj A, Cheng J, Alkayed NJ, Hurn PD, Kirsch JR. Sigma Receptor Agonists Provide Neuroprotection In Vitro by Preserving bcl-2. *Anesthesia & Analgesia*. mai 2007;104(5):1179.
72. Cuevas J, Behensky A, Deng W, Katnik C. Afobazole Modulates Neuronal Response to Ischemia and Acidosis via Activation of σ -1 Receptors. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 29 juin 2011;339:152-60.
73. Mavlyutov TA, Epstein ML, Liu P, Verbny YI, Ziskind-Conhaim L, Ruoho AE. DEVELOPMENT OF THE SIGMA-1 RECEPTOR IN C-TERMINALS OF MOTONEURONS AND COLOCALIZATION WITH THE N,N'-DIMETHYLTRYPTAMINE FORMING ENZYME, INDOLE-N-METHYL TRANSFERASE. *Neuroscience*. 29 mars 2012;206:60-8.
74. Lin RL, Sargeant S, Narasimhachari N. Indolethylamine-N-methyltransferase in developing rabbit lung. *Developmental Psychobiology*. 1974;7(5):475-81.
75. Yang ZJ, Carter EL, Torbey MT, Martin LJ, Koehler RC. Sigma receptor ligand 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl)-piperidine modulates neuronal nitric oxide synthase/postsynaptic density-95 coupling mechanisms and protects against neonatal ischemic degeneration of striatal neurons. *Exp Neurol*. janv 2010;221(1):166-74.
76. Nuño-Ayala M, Guillén N, Arnal C, Lou-Bonafonte JM, de Martino A, García-de-Jalón JA, et al. Cystathionine β -synthase deficiency causes infertility by impairing decidualization and gene expression networks in uterus implantation sites. *Physiological Genomics*. 15 juill 2012;44(14):702-16.
77. Derocq JM, Bourrié B, Ségui M, Fur GL, Casellas P. In vivo inhibition of endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines production by the sigma ligand SR 31747. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 janv 1995;272(1):224-30.
78. Ahern GP. 5-HT and the Immune System. *Curr Opin Pharmacol*. févr 2011;11(1):29-33.
79. León-Ponte, M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT₇ receptor. *Blood*. 15 avr 2007;109(8):3139-46.
80. dos Santos RG, Valle M, Bouso JC, Nomdedéu JF, Rodríguez-Espinosa J, McIlhenny EH, et al. Autonomic, Neuroendocrine, and Immunological Effects of Ayahuasca: A Comparative Study With d-Amphetamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. déc 2011;31(6):717.

81. Kopantzev EP, Monastyrskaya GS, Vinogradova TV, Zinovyeva MV, Kostina MB, Filyukova OB, et al. Differences in gene expression levels between early and later stages of human lung development are opposite to those between normal lung tissue and non-small lung cell carcinoma. *Lung Cancer*. 1 oct 2008;62(1):23-34.
82. Jianfeng W, Yutao W, Jianbin B. Indolethylamine-N-Methyltransferase Inhibits Proliferation and Promotes Apoptosis of Human Prostate Cancer Cells: A Mechanistic Exploration. *Front Cell Dev Biol*. 17 févr 2022;10:805402.
83. Dean JG. Indolethylamine-N-methyltransferase Polymorphisms: Genetic and Biochemical Approaches for Study of Endogenous N,N,-dimethyltryptamine. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2018;12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00232>
84. Barker SA. Administration of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in psychedelic therapeutics and research and the study of endogenous DMT. *Psychopharmacology (Berl)*. 22 janv 2022;1-15.
85. Timmermann C, Roseman L, Williams L, Erritzoe D, Martial C, Cassol H, et al. DMT Models the Near-Death Experience. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2018;9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2018.01424>
86. Nichols DE. *N,N* -dimethyltryptamine and the pineal gland: Separating fact from myth. *J Psychopharmacol*. janv 2018;32(1):30-6.
87. Ruffell S, Netzband N, Bird C, Young AH, Juruena MF. The pharmacological interaction of compounds in ayahuasca: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 3 juill 2020;42(6):646-56.
88. Dunlap LE, Azinfar A, Ly C, Cameron LP, Viswanathan J, Tombari RJ, et al. Identification of Psychoplastogenic N,N-Dimethylaminoisotryptamine (isoDMT) Analogs Through Structure-Activity Relationship Studies. *J Med Chem*. 13 févr 2020;63(3):1142-55.
89. Beaton JM, Barker SA, Wu-Fu Liu. A comparison of the behavioral effects of proteo- and deuterio-N, N-dimethyltryptamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1 mai 1982;16(5):811-4.
90. Cargnin S, Serafini M, Pirali T. A primer of deuterium in drug design. *Future Medicinal Chemistry*. août 2019;11(16):2039-42.
91. ARNOLD CM, BHATT P, SLAY S, Hartman MS. Metered dosing compositions and methods of use of psychedelic compounds [Internet]. WO2021003467A1, 2021. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/WO2021003467A1/en>
92. Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ, Davis AK, Lancelotta R. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy. *J Psychoactive Drugs*. 2020;52(4):289-99.
93. 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*. mars 2019;49(4):655-63.

94. Cowling C. Small Pharma reports positive top-line results from Phase IIa trial of SPL026 in Major Depressive Disorder. [Internet]. Small Pharma. 2023. Disponible sur: <https://smallpharma.com/press-releases/positive-topline-results-from-phase-ii-a-trial-of-spl026-in-major-depressive-disorder/>
95. Polito V, Stevenson RJ. A systematic study of microdosing psychedelics. PLOS ONE. 6 févr 2019;14(2):e0211023.
96. Cameron LP, Benson CJ, DeFelice BC, Fiehn O, Olson DE. Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. ACS Chem Neurosci. 4 mars 2019;10(7):3261-70.
97. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and ^[11C]SEP Potential Uses in Addiction and Mental Illness. Curr Neuropharmacol. févr 2019;17(2):108-28.
98. Fábregas JM, González D, Fondevila S, Cutchet M, Fernández X, Barbosa PCR, et al. Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. Drug and Alcohol Dependence. oct 2010;111(3):257-61.
99. Nunes AA, Dos Santos RG, Osório FL, Sanches RF, Crippa JAS, Hallak JEC. Effects of Ayahuasca and its Alkaloids on Drug Dependence: A Systematic Literature Review of Quantitative Studies in Animals and Humans. J Psychoactive Drugs. 2016;48(3):195-205.
100. Liester M, Prickett J. Hypotheses Regarding the Mechanisms of Ayahuasca in the Treatment of Addictions. Journal of psychoactive drugs. 1 juill 2012;44:200-8.
101. Szabo A, Kovacs A, Riba J, Djurovic S, Rajnavolgyi E, Frecska E. The Endogenous Hallucinogen and Trace Amine N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Displays Potent Protective Effects against Hypoxia via Sigma-1 Receptor Activation in Human Primary iPSC-Derived Cortical Neurons and Microglia-Like Immune Cells. Front Neurosci. 14 sept 2016;10:423.
102. N,N -Dimethyltryptamine attenuates spreading depolarization and restrains neurodegeneration by sigma-1 receptor activation in the ischemic rat brain. I. Szabo. 2021 | Elsevier Enhanced Reader [Internet].
103. Cour M, Argaud L. Ischémie-reperfusion et protection cellulaire. Réanimation. mars 2010;19(2):185-90.
104. Favreau F, Giraud S, Bon D, Chatauret N, Thuillier R, Hauet T. L'ischémie reperfusion: Acteur essentiel du devenir du greffon rénal. Med Sci (Paris). févr 2013;29(2):183-8.
105. Nemes B, Petó K, Németh N, Mester A, Magyar Z, Ghanem S, et al. N,N-dimethyltryptamine Prevents Renal Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. Transplantation Proceedings. 1 mai 2019;51(4):1268-75.
106. Razungles J, Cavallès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg : De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. The Warburg effect: from theory to therapeutic

applications in cancer [Internet]. 2013; Disponible sur:
<https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/8218>

107. Hamsa TP, Kuttan G. Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TIMP and pro-inflammatory mediators both in vivo and in vitro. *European Journal of Pharmacology*. 15 déc 2010;649(1):64-73.
108. Crottès D. Rôle du récepteur Sigma-1 sur la régulation des canaux ioniques impliqués dans la carcinogenèse [Internet] [phdthesis]. Université Nice Sophia Antipolis; 2014. Disponible sur:
<https://theses.hal.science/tel-01340356>
109. Ryskamp DA, Korban S, Zhemkov V, Kraskovskaya N, Bezprozvanny I. Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2019;13. Disponible sur:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00862>

Titre :

La diméthyltryptamine (DMT), une molécule psychédélique et endogène : étude de ses effets sur l'organisme et de son utilisation thérapeutique potentielle

Soutenue le : 10 Juillet 2023

Par LIVONNEN Marc

Résumé :

La diméthyltryptamine (DMT) est une molécule chimiquement simple qui est souvent définie comme étant un hallucinogène endogène. L'objectif de ce travail est de définir la diméthyltryptamine par sa classification, sa description physico-chimique, pharmacologique et de ces différents effets (exogènes et endogènes) sur l'organisme. Ces données, nous permettront ensuite d'explorer le potentiel d'utilisation thérapeutique de la molécule.

La DMT est une molécule hallucinogène psychédélique. Elle provoque donc des modifications de la perception sensorielle spécifiques à cette famille. Les psychédéliques sont présents sur la liste des produits stupéfiants et sont interdits en France.

La DMT est un agoniste des récepteurs à la sérotonine et des récepteurs sigma-1. Son profil pharmacologique se distingue notamment par une action rapide, de courte durée et une mauvaise biodisponibilité par voie orale, liée à un métabolisme rapide par les monoamines oxydases. Son usage est illustré par l'ayahuasca, une boisson traditionnelle d'Amérique du sud. La DMT est également une molécule endogène. Dans ce contexte, son rôle n'est pas encore bien défini, mais il serait associé à la régulation de mécanismes physiopathologiques comme la protection cellulaire ou la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

Son utilisation en thérapeutique serait envisageable en psychiatrie comme antidépresseur ou anxiolytique dans le cadre de psychothérapie. Les propriétés de régulation de la protection cellulaire de la DMT, pourraient quant à elles, être exploitées dans les situations provoquant une hypoxie tissulaire comme les arrêts cardio-vasculaires, les AVC ou dans un contexte de transplantation d'organe.

Mots clés : Diméthyltryptamine, Psychédélique, psychiatrie, neurologie, potentiel thérapeutique



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(z) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

D ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

D ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

D faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

D coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(z) d'opprobre et méprisé(z) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom : LIVONNEN

Prénom : Marc 

du Président du jury

Nom :

Prénom :