

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

Recommandations thérapeutiques de la SSPP relatives au traitement médical de troubles psychiques avec des psychédéliques

Pr Rainer Krähenmann^a ; Dre Rosilla Bachmann-Heinzer^b, Pre Annette Brühl^c, Dr Joe Hättenschwiler^d, Pr Gregor Hasler^e, PD Marcus Herdener^f, Pr Uwe Herwig^g, Pre Daniela Hubl^h, Dre Antje Kemter^a, PD Felix Müllerⁱ, Pr Sebastian Olbrich^j, Dre Fulvia Rota^b, PD Marc Vogel^k, Pr Sebastian Walther^h, Pr Erich Seifritz^j

^a Services psychiatriques de Thurgovie, Spital Thurgau AG, Münsterlingen ; ^b Comité de la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP), Berne ; ^c Hôpitaux psychiatriques universitaires de Bâle, département de psychiatrie adulte, Bâle ; ^d Service de psychiatrie et psychothérapie pour adultes, centre zurichois de traitement des troubles anxieux et de la dépression ZADZ AG, Zurich ; ^e Réseau fribourgeois de santé mentale, Villars-sur-Glâne ; ^f Hôpital psychiatrique universitaire de Zurich, département de psychiatrie adulte, centre de traitement des troubles de l'addiction, Zurich ; ^g Centre de psychiatrie, Reichenau ; ^h Hôpital psychiatrique et psychothérapeutique universitaire, services de psychiatrie et de psychothérapie, Berne ; ⁱ Hôpitaux psychiatriques universitaires de Bâle, département de recherche clinique sur la thérapie psychédélique, Bâle ; ^j Hôpital psychiatrique universitaire de Zurich, département de psychiatrie et psychothérapie pour adultes, Zurich ; ^k Hôpitaux psychiatriques universitaires de Bâle, centre pour les troubles de l'addiction, Bâle

Lead

Les recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique marquent une étape importante d'innovation dans la prise en soins psychiatrique. Elles offrent un cadre pour l'utilisation des psychédéliques dans des contextes thérapeutiques. En édictant des directives claires pour la sélection des patient·e·s, la pose de l'indication, les modalités de réalisation et les mesures de sécurité à respecter, ces recommandations établissent des standards élevés en matière de thérapie psychédélique. Le recours aux psychédéliques s'inscrivant actuellement dans un contexte de recherche clinique, ces recommandations thérapeutiques seront adaptées à l'avenir en fonction des nouvelles connaissances pertinentes. Le spectre des indications se prêtant à une thérapie psychédélique s'étend constamment, allant même au-delà du champ de la psychiatrie. Il existe désormais des indices de son efficacité dans le traitement des syndromes de douleurs chroniques, et des indications pour d'autres spécialités médicales comme la neurologie ou l'anesthésie sont attendues.

Introduction

Ces recommandations thérapeutiques contiennent pour la première fois des recommandations et des conditions-cadres scientifiquement fondées, élaborées de manière concertée par des experts, pour l'utilisation des psychédéliques dans un contexte clinique et psychiatrique. Comme aucune des substances psychédéliques classiques ni la MDMA n'est approuvée en tant que médicament en Suisse, il n'existe pas d'informations détaillées pour orienter la pratique clinique sur les effets secondaires, les contre-indications et les mesures de précaution nécessaires. Les présentes recommandations thérapeutiques sont principalement établies sur un consensus établi, sous la direction de la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP), réunissant les sociétés de discipline médicale psychiatriques pertinentes en Suisse et les sociétés de discipline médicale affiliées à la SSPP. Elles intègrent également les expériences cliniques de longue date dans l'utilisation thérapeutique des psychédéliques ainsi que l'état actuel des données probantes dans ce domaine. Ces recommandations seront révisées dès que de nouvelles données pertinentes seront disponibles. Des prises de position internationales ont également été prises

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

en compte, en particulier les lignes directrices de l'American Psychiatric Association (Alpert et al., 2022 ; Barber and Dike, 2022) et celles du Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP, 2023).

Les substances psychédéliques sont désormais considérées comme une option thérapeutique prometteuse pour différents troubles psychiques. Leur utilisation se répand dans le monde entier, que ce soit dans des institutions psychiatriques ou dans des cabinets spécialisés. En Suisse, cela a été rendu possible par le fait que l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) délivre depuis 2014, au cas par cas, des autorisations exceptionnelles en vue d'une utilisation médicale limitée, au titre de l'art. 8, al. 5, de la loi sur les stupéfiants (usage compassionnel) (Saraga, 2023).¹ Etant donné que la thérapie psychédélique se distingue des méthodes de traitement pharmacologiques disponibles jusqu'à présent en psychiatrie (**tab. 1**), elle impose des exigences particulièrement élevées aux médecins notamment en ce qui concerne la détermination des indications, l'information des patients, la réalisation et la documentation du traitement ainsi que la gestion des questions réglementaires et éthiques.

Tableau 1 : Différences entre la thérapie psychédélique et les traitements psychopharmacologiques, sur la base de l'exemple des antidépresseurs (Vollenweider and Preller, 2020 ; Yehuda and Lehrner, 2023).

| Critère | Traitement psychopharmacologique (antidépresseurs) | Thérapie psychédélique |
|---|---|--|
| Statut réglementaire | Médicaments autorisés, sur la base d'études de phase I-III et du processus d'autorisation standardisé de mise sur le marché | Stupéfiant, procédure thérapeutique expérimentale, études de phase I-II et partiellement de phase III, pas encore d'autorisation de mise sur le marché |
| Indication primaire | Dépression, troubles anxieux, troubles obsessionnels compulsifs, etc. | Pas encore d'indication autorisée, utilisation en cas de résistance au traitement dans le cadre de dépression, de trouble anxieux, de dépendance à l'alcool, d'état de stress post-traumatique |
| Début de l'effet | Différé, env. 2 à 4 semaines après le début de la prise | Souvent rapide, moins de 24 heures après la prise |
| Durée de l'effet | Tant que le médicament est pris ; possibilités d'arrêt variables | Conscience altérée (effet aigu) immédiatement après la prise, effet clinique (selon les symptômes visés) pendant des jours voire des mois après une prise unique ou double |
| Prise | Quotidienne, pendant des mois voire des années | Souvent unique, parfois répétée un petit nombre de fois ou à intervalles réguliers, prise sous surveillance |
| Accompagnement psychothérapeutique | Généralement pas indispensable en cas de prise régulière, recommandé | Avant, pendant et après la prise, en tant que mesure de sécurité et |

¹ En 2023, une soixantaine de médecins disposaient d'une autorisation exceptionnelle de l'OFSP. Le nombre des autorisations individuelles double chaque année et l'on en dénombrait environ 100 pour la psilocybine, la substance psychédélique la plus fréquemment utilisée en 2023.

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| | en tant que partie intégrante du traitement global | comme partie intégrante du traitement global |
| Vécu subjectif | Evolution des effets souvent lente, généralement pas de changements marqués tant que le médicament est pris | Changements souvent significatifs pendant la prise de la substance, effets cliniques différents des effets aigus |
| Effet clinique principal | Réduction lente des symptômes, p. ex. augmentation de la motivation ou amélioration du sommeil | Réduction rapide des symptômes, stimulation de processus émotionnels et cognitifs |
| Mécanisme d'action primaire | Mécanismes dépendants de la substance, favorisant généralement la neurotransmission monoaminergique (sérotonine, noradrénaline, dopamine) dans le cerveau (hypothèse monoaminergique), parfois accompagnés d'effets de stimulation des récepteurs et de neuroplasticité | Psychédéliques classiques : activation des récepteurs 2A de la sérotonine dans le cerveau, neuroplasticité rapide MDMA : libération de sérotonine, interaction avec les systèmes dopaminergique et noradrénergique Protoxyde d'azote : antagoniste des récepteurs NMDA, agoniste des récepteurs opioïdes |
| Effets secondaires | Risques somatiques (prise de poids, dysfonctionnement sexuel, etc.) et psychopathologiques (p. ex. agitation, fatigue, aggravation passagère de la suicidalité) | <p>Surtout des effets secondaires psychiques sévères (p. ex. aggravation des symptômes, aggravation passagère de la suicidalité), et parfois différés (syndrome post-hallucinatoire persistant)</p> <p>Effets secondaires somatiques aigus (maux de tête, nausées, augmentation de la pression artérielle)</p> <p>Possible carence en vitamine B12 en cas de consommation régulière de gaz hilarant</p> <p>Effets secondaires somatiques graves possibles avec la MDMA (p. ex. décompensation cardiovasculaire, hyperthermie)</p> <p>Il convient d'étudier les conséquences à long terme que l'antagoniste des récepteurs 2B de la sérotonine a sur les valves cardiaques en cas d'utilisation fréquente (actuellement, les recommandations se limitent à</p> |

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

| | | |
|-----------------------------|--|--|
| | | des prises uniques ou peu nombreuses) |
| Risque de dépendance | Inexistant, mais risque de symptômes de sevrage / d'effet rebond | En général, pas de dépendance physique ; la dépendance psychique ou la consommation abusive ne peuvent être exclues, en particulier avec la MDMA ; risque d'abus et de dépendance possible avec le protoxyde d'azote |

Fondements et objectifs de ces recommandations

Les substances psychédéliques ont été utilisées à des fins cliniques et thérapeutiques dès le milieu du siècle dernier (Herwig, 2024). Le recours à ces dernières a été presque intégralement interrompu à la suite de l'interdiction de consommation imposée au début des années 1970 dans la cadre de la lutte générale contre les drogues. La thématique a cependant continué de faire l'objet de recherches scientifiques et cliniques au sein de la psychiatrie suisse (Gasser, 1996 ; Kyzar et al., 2017 ; Vollenweider and Kometer, 2010). Depuis les années 2000, de nouvelles études scientifiques ont confirmé le potentiel thérapeutique des psychédéliques. Leur utilisation clinique connaît depuis lors un « renouveau » dans la médecine (Vollenweider and Preller, 2020). Dans ce contexte, des conditions-cadres claires et fondées scientifiquement deviennent essentielles. Etant donné que les substances psychédéliques font toujours partie des stupéfiants en Suisse et qu'il n'existe pas de normes pour leur utilisation médicale, les thérapeutes qui les utilisent s'exposent à un risque juridique considérable. Cette situation entraîne un risque de conséquences imprévisibles et potentiellement critiques, tant pour les personnes concernées que pour les thérapeutes (Goodwin et al., 2024 ; McNamee et al., 2023).

Les présentes recommandations thérapeutiques suisses ont donc été élaborées dans le but de créer un cadre sûr et standardisé pour la thérapie assistée par des psychédéliques et de l'intégrer durablement dans l'éventail des traitements psychiatriques. Par conséquent, la SSPP a publié en octobre 2023 une prise de position largement soutenue par les professionnel·le·s (Krähenmann et al., 2023), dans laquelle elle recommandait l'élaboration des présentes recommandations par une commission d'expert·e·s.

La classe de substance des psychédéliques

Les psychédéliques sont des substances psychoactives pouvant provoquer des changements aigus, passagers et profonds au niveau de la pensée, des émotions et de la perception. Le terme de « psychédélique » (certains systèmes de classification privilégient celui de « substances hallucinogènes ») est composé de deux mots grecs, ψυχή (psyché, esprit) et δῆλος (montrer, rendre visible), qui désignent ensemble un état permettant de « révéler l'âme ». On entend par psychédéliques classiques avant tout la psilocybine, le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), la diméthyltryptamine (DMT, composante de l'ayahuasca) et la mescaline. Parmi les représentants atypiques, on compte la méthylène-dioxyméthamphétamine (MDMA), qui constitue plutôt un entactogène² (Hysek et al., 2014), et la kétamine/eskétamine, qui devrait plutôt être rangée dans la classe des substances dissociatives (Herwig et al., 2023 ; Reiff et al., 2020). Par rapport aux psychédéliques classiques, la MDMA présente un profil actif plus spécifique, car son effet agit avant tout sur le vécu émotionnel (Holze et al., 2020). A l'inverse, les psychédéliques classiques présentent des effets aigus bien plus variables que la MDMA (en fonction de la dose consommée et des réactions individuelles) ainsi qu'un risque plus élevé d'expériences négatives (Holze et al., 2020). Les substances actuellement disponibles en Suisse pour l'utilisation médicale limitée sont la psilocybine, la MDMA et le LSD. Les présentes recommandations thérapeutiques portent donc avant tout sur ces substances. La vue d'ensemble ci-

² Le terme « entactogène » (« qui touche l'intérieur », du grec « en », qui signifie intérieur, et du latin « tactus », qui signifie toucher) désigne des substances psychoactives sous l'emprise desquelles les émotions personnelles sont perçues de façon particulièrement intense.

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

après dresse un aperçu approfondi de la classe de substance des psychédéliques, avec les différentes substances et leurs caractéristiques (**tab. 2**).

Tableau 2 : Principales substances psychédéliques (hors kétamine/eskétamine ; pour une revue de littérature cf. (Barksdale et al., 2024))

| Substance | Propriétés pharmacologiques | Nombre approximatif d'essais cliniques randomisés depuis 2000 |
|--|---|--|
| Psilocybine | Principe actif contenu dans les champignons hallucinogènes ; transformation en psilocybine après ingestion ; agit sur les récepteurs 2A de la sérotonine | 30 (Fang et al., 2024 ; Guo et al., 2024 ; Perez et al., 2023 ; Wong et al., 2024) |
| MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine) | Plutôt classé comme un entactogène ; agit sur la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine | 23 (Green et al., 2023 ; Smith et al., 2022 ; Yang et al., 2024) |
| LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) | Psychédélique synthétique, découvert par Albert Hofmann ; agit sur les récepteurs 2A de la sérotonine | 18 (Holze et al., 2023 ; Ko et al., 2023 ; Liechti et al., 2017 ; Passie et al., 2008 ; Yao et al., 2024) |
| DMT (diméthyltryptamine) | Substance psychédélique présente naturellement dans de nombreuses plantes ; agit par voie orale uniquement en combinaison avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (cf. ayahuasca) ; modes d'administration alternatifs : par voie intraveineuse ou inhalation. En cas d'administration en bolus ou par inhalation, effet de courte durée à cause de la métabolisation rapide | 10 (Bosch et al., 2022 ; Falchi-Carvalho et al., 2024 ; Riba et al., 2001 ; Timmermann et al., 2024 ; Vogt et al., 2023) |

Mécanismes d'action des psychédéliques classiques

Bien que les mécanismes d'action des psychédéliques fassent l'objet de recherches intensives, on ne les connaît pas encore complètement. Les principales hypothèses concernant les mécanismes d'action sont discutées ci-dessous.

Antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} par la libération de 5-HT, de DA et de NA, ou antagonisme des récepteurs glutamatergiques

Les psychédéliques dits sérotonergiques agissent principalement comme des agonistes, par le biais de récepteurs 2A de la sérotonine (5-HT_{2A}). Le système sérotoninergique joue un rôle dans la régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit et des fonctions cognitives. Les récepteurs de 5-HT_{2A} sont particulièrement importants car ils participent au traitement des stimuli sensoriels et à la régulation des émotions. On suppose que les psychédéliques diminuent le contrôle inhibiteur des entrées sensorielles, ce qui permet d'augmenter l'intensité des perceptions (Avram et al., 2024). La MDMA agit en libérant de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine (Nichols, 2016 ; Nichols et al., 2017). Le protoxyde d'azote agit, de façon similaire à la kétamine, comme antagoniste du

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

glutamate via les récepteurs NMDA (Jevtović-Todorović et al., 1998 ; Kohtala and Rantamäki, 2021) et, dans une moindre mesure, via les récepteurs opioïdes (Gillman, 1986).

Traitement des émotions, amygdale et processus cognitifs

Des résultats de recherche indiquent que les psychédéliques classiques influent sur le traitement général des émotions en agissant sur des régions spécifiques du cerveau, notamment l'amygdale. Il a été observé que sous l'influence de psychédéliques, l'amygdale modifie parfois son mode de réaction normal face aux stimuli émotionnels. Des études mécanistiques réalisées sur des personnes en bonne santé au moyen de techniques d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle révèlent une activité atténuée de l'amygdale sous influence psychédélique (Barrett et al., 2020 ; Bershada et al., 2020 ; Kraehenmann et al., 2015 ; Mertens et al., 2020 ; Mueller et al., 2017). Cette modification pourrait permettre aux patient·e·s sous l'influence des psychédéliques de vivre des expériences émotionnelles plus intenses, car la réaction de peur face aux souvenirs anxiogènes pourrait être diminuée. (Mertens et al., 2020).

Les psychédéliques peuvent entraîner une altération qualitative de l'état de conscience en éveil et se manifester par des schémas de pensée et des sensations inhabituels (Kraehenmann, 2017 ; Kraehenmann et al., 2017a, 2017b). Cela pourrait s'expliquer en partie par l'interaction entre ces substances et différentes régions du cerveau, y compris le cortex associatif (Tagliazucchi et al., 2014). Des études ont montré que les substances psychédéliques modifiaient la connectivité entre différentes régions du cerveau et pouvaient ainsi entraîner une augmentation de la capacité à penser différemment et une augmentation de la créativité (Petri et al., 2014). Ce phénomène d'altération cognitive a parfois été décrit comme de la « cognition onirique » étant donné qu'il présente certaines similitudes avec des schémas de pensée inhabituels observés pendant les rêves (Kraehenmann et al., 2017a, 2017b, 2017c).

Réseau du mode par défaut et altération de l'état de conscience

Les psychédéliques modifient l'activité dans le réseau du mode par défaut (RMD, ou Default Mode Network en anglais), un réseau de régions du cerveau qui s'active quand on est au repos, et qui joue un rôle au niveau de l'introspection, de l'identité et du traitement des expériences personnelles. On observe chez les personnes atteintes de dépression un lien étroit entre la connectivité fonctionnelle cérébrale au sein du RMD et les cognitions négatives (Borserio et al., 2021). Les psychédéliques peuvent modifier temporairement la connectivité entre les régions du RMD, ce qui peut entraîner une communication accrue entre des régions cérébrales qui interagissent peu habituellement. Cette connectivité neuronale accrue est associée à un état de conscience altérée, qui inclut une modification de l'expérience du moi, de la perception sensorielle et des cognitions (Soares et al., 2023 ; Stoliker et al., 2023 ; Tagliazucchi et al., 2014).

Neuroplasticité et modifications à long terme

Les effets à long terme des psychédéliques pourraient s'expliquer en partie par les modifications que ces substances provoquent au niveau de l'adaptation neuroplastique du cerveau. On pense que les psychédéliques stimulent des facteurs de croissance neuronale et pourraient ainsi favoriser la création de nouvelles connexions synaptiques (Calder and Hasler, 2023 ; Vargas et al., 2023). Ces effets neuroplastiques pourraient contribuer à modifier durablement le fonctionnement cérébral et éventuellement à atteindre les objectifs thérapeutiques poursuivis.

Preuves de l'efficacité clinique et sécurité

On dispose désormais d'un grand nombre d'essais contrôlés randomisés (ECR) qui attestent que les thérapies psychédéliques sont efficaces et sûres pour traiter différents troubles psychiatriques. Compte tenu de certaines particularités des psychédéliques, les études existantes n'ont pas suffisamment contrôlé les biais potentiels (liés par exemple à la difficulté de mener ces essais à l'aveugle, aux effets d'anticipation, aux facteurs environnementaux, au faible nombre de cas, etc.) (Hovmand et al., 2023). Par conséquent, avant une éventuelle

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

autorisation de ces substances en tant que médicament, il sera nécessaire de mener d'autres ECR avec un nombre de cas plus élevé et un meilleur contrôle des facteurs d'influence. Il convient néanmoins de noter que l'efficacité des psychédéliques est étroitement liée aux effets subjectifs observés dans le cadre de l'altération de l'état de conscience, ce qui rend quasiment impossible d'un point de vue méthodologique l'application du gold standard conventionnel qu'est la réalisation du test à l'aveugle (Goodwin et al., 2022). Ce constat ne devrait cependant pas avoir à lui seul pour conséquence d'empêcher la mise à disposition d'une méthode potentiellement efficace. Il arrive que des autorités en charge de l'autorisation des médicaments recommandent des méthodes de validation alternatives telles que les études analysant la relation dose-effet (FDA, 2023). Pour l'heure, on ne sait pas encore si un standard va s'établir pour valider le recours aux psychédéliques ni, le cas échéant, lequel.

Les utilisations pour lesquelles on dispose actuellement de la meilleure preuve d'efficacité sont celles de la psilocybine pour traiter les **dépressions**, en particulier les dépressions résistantes aux traitements habituels (Carhart-Harris et al., 2018 ; Carhart-Harris et al., 2016 ; Goodwin et al., 2022 ; Ko et al., 2023 ; Raison et al., 2023 ; von Rotz et al., 2023) et celles du LSD et de la psilocybine pour traiter les dépressions et les angoisses existentielles liées à des maladies physiques graves (p. ex. cancer en phase terminale) (Gasser et al., 2014 ; Holze et al., 2023 ; Ross et al., 2022, 2016 ; Schimmers et al., 2022). Dans la méta-analyse réalisée par Guo et al. (2024), 72 essais contrôlés randomisés portant sur des traitements visant à lutter contre la dépression résistante aux traitements ont été analysés. Il ressort de cette analyse, qui englobait 12 105 participant·e·s, que les méthodes thérapeutiques à privilégier en cas de dépression résistante aux traitements sont l'électroconvulsivothérapie, la kétamine/eskétamine et la psilocybine, car elles présentent un rapport optimal entre efficacité et tolérance par les personnes concernées. Compte tenu des effets supérieurs à 1.0 rapportés dans les ECR, on peut conclure que le degré d'efficacité des psychédéliques pour traiter des épisodes dépressifs est élevé (Luoma et al., 2020). Toutefois, l'intensité de l'effet est probablement exagérée du fait de l'impossibilité fonctionnelle de mener les tests à l'aveugle et des attentes élevées associées à la prise de psychédéliques. Il faut donc s'attendre, comme cela a été observé dans d'autres domaines, à ce que le degré d'efficacité diminue par rapport aux essais initiaux lorsque des ECR de plus grande ampleur seront réalisés.

Il convient de mentionner que dans une étude d'une certaine envergure (Carhart-Harris et al., 2021) étudiant les effets antidépresseurs de la psilocybine par rapport à un antidépresseur « usuel » (un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ISRS), les effets enregistrés avec la psilocybine étaient comparables à ceux enregistrés avec le médicament, et que dans une analyse ultérieure portant sur le même objet (Weiss et al., 2023), les effets enregistrés étaient légèrement supérieurs avec la psilocybine. Il convient cependant de noter que cette étude n'était pas contrôlée par un placebo, d'où l'impossibilité de déterminer si l'efficacité de l'ISRS était supérieure à celle d'un éventuel placebo. On ne dispose pour l'heure que de peu d'études cliniques sur la diméthyltryptamine (DMT), mais selon de premières indications, cette substance a un effet sur les dépressions résistantes aux traitements (D'Souza et al., 2022 ; Falchi-Carvalho et al., 2024 ; Reckweg et al., 2023). Plusieurs ECR et séries de cas ont été réalisés pour examiner l'efficacité et la sécurité du protoxyde d'azote (gaz hilarant) dans le traitement des dépressions résistantes aux traitements (Guimarães et al., 2021 ; Kronenberg et al., 2024 ; Nagele et al., 2015). Ces études ont révélé que des traitements à base d'exposition à du gaz hilarant pendant une à deux heures peuvent entraîner une amélioration rapide des symptômes, pouvant se maintenir pendant plusieurs semaines. L'utilisation de l'eskétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, n'est pas abordée en détail dans le cadre des présentes recommandations thérapeutiques puisque cette substance est déjà autorisée en Suisse pour traiter les dépressions résistantes aux traitements.

Il existe par ailleurs des preuves attestées par ECR de l'efficacité des psychédéliques en cas de **dépendance à l'alcool** (Bogenschutz et al., 2022 ; Krebs and Johansen, 2012 ; van der Meer et al., 2023), ainsi que de la MDMA en cas d'**état de stress post-traumatique** (Henner et al., 2022 ; Krediet et al., 2020 ; Mitchell et al., 2023).

Dans l'ensemble, le **profil de sécurité et des effets secondaires** des psychédéliques est favorable d'après les études réalisées jusqu'à présent et les expériences résultant des traitements prodigués au cas par cas (Carhart-Harris et

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

al., 2021). En règle générale, les psychédéliques sont bien tolérés et les éventuels effets secondaires apparaissent avant tout pendant ou immédiatement après la séance d'exposition à la substance (p. ex. maux de tête au cours des 24 à 48 heures suivant l'administration). Les effets à long terme ne sont toutefois encore que peu étudiés et doivent être surveillés à long terme au moyen de mesures de pharmacovigilance (Belouin et al., 2022 ; Rouaud et al., 2024). Par ailleurs, il est également important de considérer les aspects critiques et les risques potentiels (voir le **tab. 3**). Dans le cadre des procédures d'autorisation de la MDMA, notamment, des réserves ont été exprimées à plusieurs reprises quant au fait que des effets secondaires tels que l'augmentation des tendances suicidaires n'étaient pas suffisamment rapportés (Marks, 2024 ; Reardon, 2024). Cette documentation incomplète pourrait conduire à une sous-estimation des risques associés à l'utilisation de telles substances. D'autres conséquences éventuelles, telles que le syndrome post-hallucinoire persistant, sont souvent insuffisamment abordées (Breeksema et al., 2022 ; Evans et al., 2023).³ Un autre aspect critique réside dans le fait que dans les études cliniques sur les psychédéliques qui ont été réalisées jusqu'à présent, les personnes qui y ont participé étaient des patient·e·s sélectionné·e·s selon des critères beaucoup plus stricts, à la suite d'un examen beaucoup plus poussé que dans le cadre des études sur les antidépresseurs classiques. Ces patient·e·s ont par exemple fait l'objet d'une anamnèse familiale particulièrement détaillée, ce qui signifie que les résultats de ces études ne sont pas nécessairement transférables à la population générale des patient·e·s (Hovmand et al., 2023). Cette sélection pourrait fausser les résultats obtenus quant à la sécurité et à l'efficacité des psychédéliques dans un environnement clinique plus réaliste et constitue donc un facteur essentiel à prendre en compte dans l'évaluation de ces substances.

Evolution des effets cliniques dans le temps et lien avec le dosage

Il convient de distinguer les effets aigus des substances de leurs effets cliniques. Les effets aigus de la MDMA, de la psilocybine et du LSD durent selon la substance entre 5 et 12 heures (Holze et al., 2022, 2020). Les effets cliniques des psychédéliques se produisent souvent également dans ce laps de temps. Ces effets peuvent se maintenir, avec une certaine variabilité, pendant plusieurs jours, plusieurs semaines voire plusieurs mois. Il est donc possible d'observer des améliorations cliniques pendant des semaines ou des mois à la suite de seulement une ou deux prises de substance (Agin-Liebes et al., 2020 ; Carhart-Harris et al., 2018 ; Gukasyan et al., 2022 ; Holze et al., 2024). Il apparaît que l'efficacité clinique des psychédéliques dépend de la dose administrée (Perez et al., 2023), dans la mesure où l'administration de doses moyennes ou élevées (p. ex. 25 mg de psilocybine par oral) affiche une meilleure efficacité que l'administration de doses faibles (p. ex. 1 à 10 mg par oral). Des doses relativement faibles ne sont vraisemblablement pas suffisamment efficaces, en particulier dans le cas des dépressions résistantes aux traitements (Goodwin et al., 2022). En ce qui concerne l'administration de LSD et de psilocybine pour des symptômes dépressifs ou anxieux, des données indiquent qu'une administration répétée est plus efficace qu'une administration unique (Leger and Unterwald, 2022).

Réponse thérapeutique et taux de rémission

Les taux de réponse et de rémission varient dans les études réalisées jusqu'à présent (Goodwin et al., 2022 ; Guo et al., 2024 ; Raison et al., 2023 ; von Rotz et al., 2023). Dans l'ECR de phase 2 réalisé par Goodwin et al. (2022), lors de laquelle 79 patient·e·s souffrant de dépression résistante aux traitements ont reçu une dose unique de 25 mg, 10 mg ou 1 mg de psilocybine, le taux de réponse après trois semaines s'élevait à 37 % dans le groupe ayant reçu une dose de 25 mg, à 19 % dans celui ayant reçu une dose de 10 mg et à 18 % dans le groupe de contrôle, qui avait reçu 1 mg. Le taux de rémission s'élevait à 29 % dans le groupe ayant reçu une dose de 25 mg, à 9 % dans le groupe ayant reçu une dose de 10 mg et à 8 % dans le groupe ayant reçu une dose de 1 mg. Dans l'ECR de phase 2 réalisé par Raison et al. (2023), lors de laquelle 104 patient·e·s souffrant de dépression majeure ont reçu une dose unique

³ Comme exemple marquant, on peut citer le cas célèbre d'un pilote qui a essayé, durant un vol auquel il participait en tant que passager, deux ou trois jours après avoir pris de la psilocybine, d'ouvrir les portes de l'avion et d'éteindre les moteurs pour se libérer de l'état de conscience altéré qui n'avait pas cessé (Piercey et al., 2024). De tels incidents illustrent le fait que les substances psychédéliques peuvent engendrer des comportements inattendus et potentiellement dangereux, y compris plusieurs jours après leur ingestion.

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

de 25 mg de psilocybine ou de niacine (substance de contrôle), le taux de réponse après 43 jours s'élevait à 42 % dans le groupe ayant reçu 25 mg de psilocybine et à 11 % dans le groupe de contrôle, qui avait reçu de la niacine. Le taux de rémission s'élevait à 25 % dans le groupe ayant reçu 25 mg de psilocybine et à 9 % dans le groupe de contrôle. Dans l'ECR réalisé par Von Rotz et al. (2023), lors duquel 52 patient·e·s souffrant de dépression majeure ont reçu une dose unique moyenne de psilocybine (0,215 mg/kg) ou un placebo, le taux de réponse après 14 jours atteignait entre 54 % et 58 % dans le groupe ayant reçu de la psilocybine et 12-16 % dans le groupe ayant reçu le placebo. Le taux de rémission atteignait entre 46 et 54 % dans le groupe ayant reçu de la psilocybine et 12 % dans le groupe ayant reçu le placebo.

Données relatives aux effets cliniques à long terme des psychédéliques en cas de maladies psychiatriques

Il est absolument crucial d'étudier les effets à long terme de la prise de psychédéliques dans le cadre d'un traitement psychiatrique. En effet, il ne s'agit pas uniquement de comprendre les effets à court terme mais aussi de saisir les changements durables et le potentiel thérapeutique. Les données prises en compte pour cela proviennent d'études qui couvrent une période de plusieurs mois voire de plusieurs années.

Plusieurs études ont montré que la psilocybine avait des effets positifs durables dans le cadre de différentes maladies psychiatriques. Griffiths et al. (2016) ont fait état d'améliorations durables (au-delà de six mois) au niveau de la qualité de vie et de la santé mentale chez des patient·e·s atteint·e·s de cancer ayant reçu deux doses de psilocybine. Ross et al. (2016) ont découvert chez des patient·e·s souffrant d'anxiété ou de dépression en raison de pathologies oncologiques à un stade avancé que la psilocybine diminuait l'anxiété et avait un effet antidépresseur, et que ces effets perduraient encore un an après le traitement. Holze et al. (2024a) ont montré qu'après deux administrations de LSD, les symptômes anxieux et dépressifs avaient diminué durablement, jusqu'à deux ans après la prise de la substance. Une dose unique de LSD peut également entraîner des changements positifs durables au niveau de la personnalité et de la sensation de satisfaction à propos de sa vie (MacLean et al., 2011). La prise de MDMA associée à une psychothérapie spécifique affiche des résultats prometteurs pour le traitement des états de stress post-traumatique. Des données collectées sur le long terme par Mithoefer et al. (2013) révèlent que les effets thérapeutiques qui apparaissent après des séances de prise de MDMA peuvent se maintenir pendant un laps de temps long, des changements positifs ayant été observés jusqu'à quatre ans après le traitement. Toutefois, il n'est pas scientifiquement établi dans quelle mesure les propriétés pharmacodynamiques de la MDMA en tant que telles contribuent à ces effets thérapeutiques (Hashimoto, 2024 ; Mitchell et al., 2023).

Indications

En principe, l'OFSP peut accorder des autorisations exceptionnelles en cas d'atteinte grave à la qualité de vie due à une maladie donnée et de réponse insuffisante aux traitements déjà tentés. L'OFSP ne fixe à priori pas de limitation quant aux tableaux cliniques spécifiques. La SSPP recommande en revanche, sur la base des données scientifiques connues à ce jour, de n'envisager l'utilisation de psychédéliques que dans des cas précisément définis. D'après les données disponibles, bien que limitées à l'heure actuelle, faisant état d'une efficacité souvent rapide et durable avec une bonne tolérance, la thérapie psychédélique est indiquée, dans un premier temps, en tant que **thérapie de troisième intention, en prescription « off label », pour des troubles psychiques de sévérité moyenne à grave résistants aux traitements**. Avec le développement futur de la recherche et de nouvelles preuves scientifiques une utilisation plus précoce dans le parcours de la maladie pour des troubles non résistants aux traitements pourrait être envisageable. Il existe actuellement des exceptions au critère de la résistance aux traitements, en cas de symptômes dépressifs et anxieux sévères liés à des pathologies physiques traitées dans un contexte de soins

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

palliatifs⁴ et en cas d'état de stress post-traumatique⁵. En raison du manque de preuves actuelles, d'autres indications (p. ex. pour les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles du comportement alimentaire, etc.) ne se justifient que dans un contexte scientifique ou en cas de risque vital.

La thérapie psychédélique est donc indiquée lorsque les trois critères cumulatifs suivants sont remplis : diagnostic, résistance aux traitements et degré de gravité (**fig. 1**).

⁴ L'argument en faveur de l'application d'une thérapie expérimentale telle que la thérapie psychédélique à des patient·e·s souffrant d'une pathologie présentant un haut risque vital réside dans le fait que pour ce groupe de patient·e·s, les avantages escomptés (potentiel thérapeutique élevé, amélioration de la qualité de vie, efficacité rapide et durable, etc.) dépassent les risques potentiels, y compris ceux de ne réaliser aucun traitement (cf. (Greif and Šurkala, 2020)).

⁵ Sur la base de plusieurs études, notamment deux essais randomisés de phase 3 en double aveugle et contrôlés sous placebo (Mitchell et al., 2023), qui ont fait état de l'efficacité et de la sécurité de la MDMA chez des patient·e·s souffrant d'un TSPT moyen ou sévère, l'agence américaine en charge de la surveillance des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) a admis le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de la MDMA sous le nom de midomafatémine (Lykos Therapeutics) pour le traitement des TSPT et a accordé un statut prioritaire à cette demande. Toutefois, le comité consultatif central de la FDA a recommandé le 4 juin 2024 de rejeter cette demande pour différents motifs, notamment le rôle peu clair que joue la psychothérapie au niveau des effets positifs (Marks, 2024). Le 11 août 2024, la FDA a suivi la recommandation du comité consultatif et rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché de la MDMA (Reardon, 2024). Par ailleurs, trois études (Feduccia et al., 2021 ; Jerome et al., 2024 ; Mithoefer et al., 2024) portant sur la psychothérapie assistée par MDMA ont été retirées pour cause de violation du protocole de recherche et de comportements non éthiques lors de la réalisation des études.

Lignes directrices

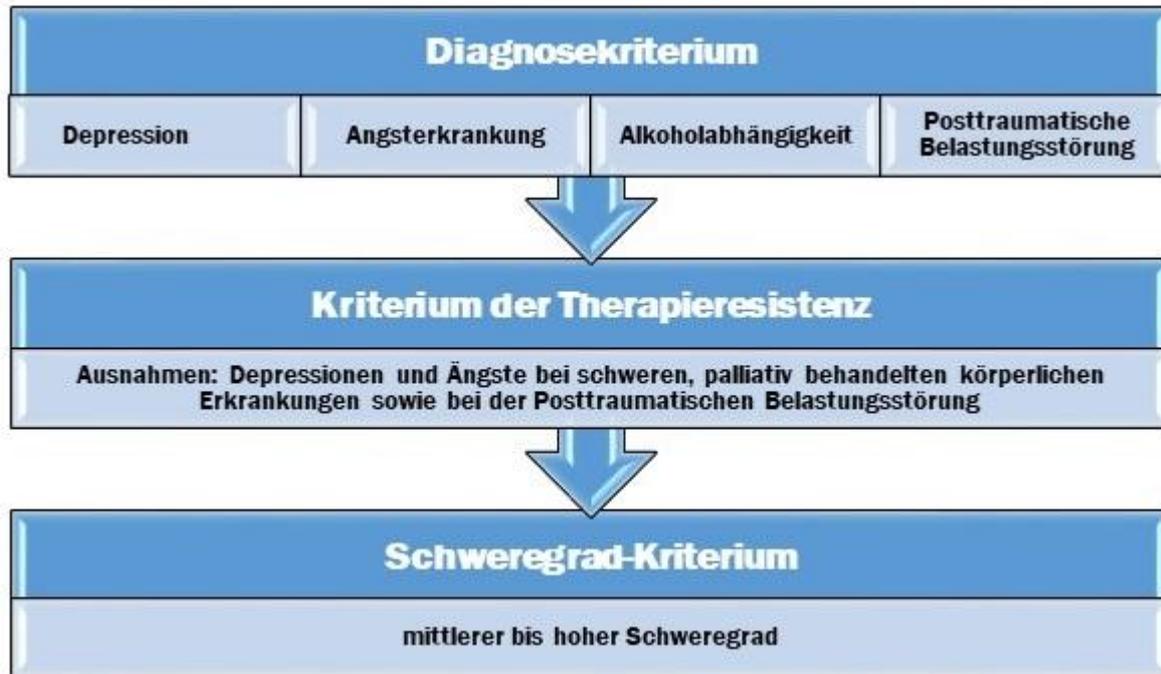
Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

Figure 1 : Algorithme visant à déterminer l'indication d'une thérapie psychédélique



Définition d'une stratégie de traitement de troisième intention

La stratégie de traitement de troisième intention désigne le troisième niveau de traitement reposant sur des données probantes d'après les recommandations thérapeutiques internationales, en particulier les S3-Leitlinien (awmf.org/leitlinien) en Allemagne, les NICE Guidelines (nice.org.uk/guidance) au Royaume-Uni et les American Psychiatric Association Practice Guidelines (psychiatry.org/guidelines) aux Etats-Unis. Les niveaux de traitement basés sur des preuves s'appliquant au traitement de la dépression sont les suivantes (BÄK et al., 2022 ; Hättenschwiler et al., 2024).

Premier niveau : monothérapie antidépressive avec un antidépresseur moderne (p. ex. ISRS) ou une psychothérapie pendant un laps de temps suffisant et à une fréquence suffisamment élevée (selon les recommandations thérapeutiques applicables au groupe de maladies donné).

Deuxième niveau : combinaison d'un antidépresseur avec une psychothérapie, changement d'antidépresseur (unique) pour un antidépresseur d'une autre classe (p. ex. un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]), combinaison de deux antidépresseurs de classes différentes (p. ex. mirtazapine et un ISRS) ou potentialisation de l'effet de l'antidépresseur (p. ex. avec du lithium ou un neuroleptique atypique) pendant un laps de temps suffisant et à une dose suffisamment élevée.

Troisième niveau : méthodes thérapeutiques adjuvantes (fort niveau de preuve pour l'eskétamine, l'électroconvulsivothérapie et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive ; la thérapie psychédélique à titre expérimental).

Dans le cas de traitements adjuvants (add-on), il faut tenir compte de la préférence du/de la patient-e mais aussi du niveau de preuve existant pour les différentes méthodes. A ce propos, on dispose pour l'électroconvulsivothérapie, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive et l'eskétamine d'un fort niveau de preuve quant à leur efficacité, leur sécurité et leur faisabilité tandis que les preuves disponibles pour la thérapie

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

psychédélique en tant que traitement adjuvant sont encore limitées et que cette forme de traitement n'est pas encore intégrée dans les algorithmes de traitement officiels (BÄK et al., 2022 ; Hättenschwiler et al., 2024).

Définition de la résistance aux traitements

On parle généralement de résistance aux traitements en cas de réponse insuffisante aux traitements administrés de façon progressive selon les recommandations thérapeutiques usuelles. Toutefois, il n'existe pas de définition uniforme de la résistance aux traitements pour l'ensemble des troubles psychiques (Conway et al., 2017).

A l'échelle internationale et dans les recommandations suisses pour le traitement des troubles dépressifs unipolaires (Hättenschwiler et al., 2024), on parle de **dépression résistante aux traitements** dès lors que la symptomatologie dépressive persiste après deux tentatives de traitement avec des antidépresseurs (différents), pris à un dosage adéquat et pendant un laps de temps suffisant (> 4 semaines). En cas d'épisode dépressif léger à moyen, il convient d'envisager ou de proposer une psychothérapie spécifique. Cette proposition devrait également être faite en cas d'épisode dépressif sévère, en association avec un traitement psychopharmacologique. Un traitement associant une psychothérapie et un antidépresseur est plus efficace qu'un traitement pharmacologique seul (Cuijpers et al., 2020), et cela vaut également pour la psychothérapie seule. Pour prescrire une thérapie psychédélique en cas de dépression résistante aux traitements, il faut donc que l'absence de réponse thérapeutique soit attestée non seulement pour deux antidépresseurs, mais aussi pour une psychothérapie spécifique suivie pendant une durée suffisante (Conway et al., 2017).

Il n'existe pas de définition claire pour les **troubles anxieux résistants aux traitements** (Seifritz et al., 2024). Par analogie avec la dépression résistante aux traitements, la thérapie psychédélique pour traiter des troubles anxieux résistants aux traitements requiert une absence de réponse thérapeutique adéquate à une pharmacothérapie ainsi qu'à une psychothérapie suffisamment longue (au moins huit semaines) (Domschke et al., 2024).

La **dépendance à l'alcool résistante aux traitements** n'est pas définie de façon opérationnelle. Par analogie avec la dépression résistante aux traitements, la thérapie psychédélique pour traiter une dépendance à l'alcool résistante aux traitements suppose une réponse thérapeutique insuffisante ou une incapacité à atteindre les objectifs thérapeutiques convenus malgré la mise en œuvre de plusieurs démarches pharmacologiques et psychothérapeutiques fondées sur des preuves (DGPPN et DG-SUCHT, 2020).

Définition du degré de gravité

Dans les différentes indications pour une thérapie psychédélique, les degrés de gravité sont définis de façon analogue aux définitions appliquées dans les études auxquelles il est fait référence. Une **dépression** moyenne est caractérisée par un score d'au moins 20 points à l'échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS), 17 points à l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAMD-D-21) ou 20 points à l'Inventaire de dépression de Beck II (BDI-II) (Goodwin et al., 2022) ; des **troubles anxieux** moyens sont caractérisés par un score d'au moins 40 points à l'Inventaire d'anxiété état-trait (STAI) (Holze et al., 2023) ; une **dépendance à l'alcool** moyenne est caractérisée par quatre jours de forte consommation d'alcool (soit au moins cinq unités d'alcool pour un homme et au moins quatre unités d'alcool pour une femme) au cours des 30 jours précédant la consultation (Bogenschutz et al., 2022) ; un **état de stress post-traumatique** moyen est caractérisé par un score d'au moins 28 points à l'échelle Clinician-administered-PTSD-Scale (CAPS-5) associé à une symptomatologie perdurant depuis au moins six mois (Mitchell et al., 2023).

Liste récapitulative des indications futures possibles pour la thérapie psychédélique (état à l'été 2024)

- Dépression moyenne à sévère résistante aux traitements (sans symptômes psychotiques)
- Troubles anxieux moyens à sévères résistants aux traitements
- Dépression et anxiété moyennes à sévères liées à des pathologies physiques graves, traitées dans un contexte de soins palliatifs (p. ex. un cancer en phase terminale)

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

- Dépendance à l'alcool moyenne à sévère résistante aux traitements
- Etat de stress post-traumatique moyen à sévère

Thérapie psychédélique

La thérapie psychédélique constitue une nouvelle catégorie de traitement en psychiatrie (Nichols et al., 2017). Elle devrait être utilisée comme complément au sein de l'éventail des traitements disponibles, de manière modulaire. Le module de traitement de la thérapie psychédélique comprend trois éléments : (A) la préparation, (B) la mise en œuvre (« séance d'administration de la substance ») et (C) l'entretien de suivi (« séance d'intégration »).

Rôle de la psychothérapie

Dans la grande majorité des études sur les psychédéliques classiques, la thérapie psychédélique est associée à une forme de psychothérapie (généralement de soutien). Les preuves scientifiques actuellement disponibles concernant la sécurité et l'efficacité de ces substances portent donc sur cette approche combinée. Toutefois, faute d'études scientifiques menées sur le sujet, on ne dispose pour l'heure pas de données probantes indiquant que la thérapie psychédélique doit être accompagnée d'une psychothérapie pour être pleinement efficace (Goodwin et al., 2024 ; Heifets and Olson, 2024). Les conclusions de l'ECR mené par Mitchell et al. (2023) sur la psychothérapie assistée par MDMA indiquent par exemple que la psychothérapie standardisée développée pour l'administration de la MDMA a un effet en elle-même, dans la mesure où des participant·e·s ayant reçu un placebo ont présenté des réponses positives. De même, un argument similaire est avancé par le comité consultatif central de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis dans ses prises de position au sujet de l'autorisation de mise sur le marché de la MDMA pour le traitement des états de stress post-traumatiques (Marks, 2024 ; O'Brien et al., 2024), ainsi que par l'association américaine de psychiatrie (Levin, 2024): selon ces acteurs, le recours à la MDMA n'a été étudié qu'en association avec une psychothérapie, mais le rôle spécifique de la psychothérapie dans ce contexte reste flou et doit être clarifié avant d'accorder une autorisation de mise sur le marché. En outre, il convient de clarifier d'un point de vue scientifique, sur la base des rapports d'expérience tirés de la pratique clinique (Aicher et al., 2024 ; Passie et al., 2022), si l'intégration de la thérapie psychédélique dans une psychothérapie spécifique peut augmenter l'effet de cette psychothérapie.

Dans l'ensemble, on constate que l'accompagnement psychothérapeutique avant, pendant et après la séance d'administration de la substance constitue actuellement une partie importante des compétences psychiatriques et psychothérapeutiques habituelles, tant en ce qui concerne les aspects de sécurité que par rapport à l'altération de l'état de conscience induit par les psychédéliques et les changements émotionnels et cognitifs qui s'ensuivent. Cet accompagnement psychothérapeutique a donc avant tout pour but d'apporter un soutien psychologique et de garantir la sécurité nécessaire.

Nombre de séances d'administration de la substance

Les études cliniques réalisées jusqu'à présent (Carhart-Harris et al., 2018 ; Goodwin et al., 2022 ; Holze et al., 2024 ; Mitchell et al., 2023 ; von Rotz et al., 2023) portent sur des cas de troubles résistants aux traitements pour lesquels on a généralement réalisé une séance d'administration de substance psychédélique, parfois deux. Ces traitements ont entraîné des effets cliniques rapides et qui se sont maintenus pendant 6 à 12 mois. Un seul ECR (Rosenblat et al., 2024) a montré que l'administration d'une troisième dose de substance présentait un avantage par rapport à l'administration d'une ou deux doses en cas de nouvelle apparition de symptômes dépressifs dans les six mois suivant la première séance d'administration de la substance. Aucune étude n'a été menée à ce jour sur la prescription de séances d'administration de substance répétées dans le cadre d'une thérapie de maintien. En l'état actuel, en tenant compte de l'équilibre entre l'investissement, l'utilité et les risques impliqués par une thérapie psychédélique et des données probantes disponibles, nous recommandons au maximum trois séances en l'espace

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

de six mois. Au-delà de cette période, l'indication doit être réévaluée, ce qui peut éventuellement donner lieu à un deuxième cycle pouvant aller jusqu'à trois séances. L'intervalle entre les séances d'administration de la substance est généralement de quelques semaines. A l'issue de la thérapie psychédélique, les patient·e·s peuvent être réorienté·e·s vers un traitement de suivi ordinaire en ambulatoire.

Dosage

La réaction aux psychédéliques peut varier fortement d'une personne à une autre. En outre, les effets psychotropes des psychédéliques ne dépendent pas uniquement du dosage mais aussi de facteurs extrapharmacologiques tels que l'état d'esprit et l'environnement (set et setting) (Studerus et al., 2021, 2012). Le « set » englobe les facteurs psychologiques et émotionnels ayant une influence sur l'état mental de la personne pendant la thérapie psychédélique. Il inclut les attentes, les convictions, les émotions et les expériences des patient·e·s avant et pendant la séance. Le « setting » fait référence au contexte physique et social dans lequel la thérapie psychédélique a lieu. Il inclut la salle de traitement, l'atmosphère, la présence du personnel thérapeutique et d'autres influences extérieures. Le setting a une influence générale mais aussi individuelle sur l'effet des substances psychotropes (Liechti et al., 2017).

Dans la thérapie psychédélique, le **microdosage** fait référence à la prise de doses de psychédélique « sous-perceptuelles », qui n'entraînent pas de changements particuliers au niveau de la perception, mais qui sont néanmoins censées provoquer des effets thérapeutiques. Les études disponibles sur les effets réels du microdosage sont cependant encore insuffisantes et non concordantes, ce qui souligne la nécessité de mener des recherches supplémentaires (Lo et al., 2024; Murphy et al., 2024).

Psilocybine : dans les études cliniques portant sur le traitement de la dépression, le dosage se situait généralement entre 20 et 30 mg p.o. par séance. En cas de résistance aux traitements, l'expérience montre que pour atteindre une efficacité cliniquement pertinente, il faut au moins une dose moyenne (p. ex. 25 mg) (Goodwin et al., 2022). Il est par exemple possible d'envisager une augmentation de la dose lors de la deuxième séance afin d'augmenter l'efficacité observée lors de la première séance.

LSD : les doses appliqués dans les études cliniques se situaient entre 75 et 200 µg p.o., avec un dosage habituel entre 100 et 150 µg p.o. (Holze et al., 2023).

MDMA : la dose de la MDMA est très variable. Dans les études cliniques portant sur le traitement d'un état de stress post-traumatique, une dose entre 75 et 180 mg a généralement été administrée, sachant que des effets ont été observés avec des doses relativement faibles (Mithoefer et al., 2018). Contrairement à la psilocybine et au LSD, il existe un lien modéré entre dose et poids corporel avec la MDMA, ce qui permet d'envisager un ajustement du traitement. Des données limitées indiquent qu'avec des doses supérieures à 140 mg, les effets secondaires augmentent en moyenne de façon disproportionnée et que les effets thérapeutiques diminuent (Brunt et al., 2012). Dans les études de phase 3, un schéma de dosage en deux étapes (120 mg puis 60 mg au bout de deux heures) a été appliqué. En Suisse, la dose initiale habituelle est de 100 mg pour les femmes et de 125 mg pour les hommes. De manière générale, avec la MDMA, il est important de savoir qu'on ne peut pas exclure d'éventuels effets toxiques, en particulier avec des doses élevées et en cas d'administrations répétées à intervalles rapprochés (Hall and Henry, 2006). La marge thérapeutique est considérablement plus restreinte qu'avec les psychédéliques classiques. Cela doit être pris en compte lors de l'administration de cette substance.

DMT : cette substance a été étudiée dans le cadre d'études cliniques récentes au sujet de la dépression. Compte tenu du faible nombre d'études cliniques disponibles, il n'est pas encore possible d'apprécier la dose thérapeutique pertinente et le nombre de prises. Dans les études menées avec des patient·e·s, les doses se situaient entre 15 et 60 mg p.o., ou s'élevaient à 0,3 mg/kg de poids corporel en administration parentérale (D'Souza et al., 2022 ; Falchi-Carvalho et al., 2024).

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

Protoxyde d'azote (N₂O/gaz hilarant) : Cette substance a été étudiée dans le cadre d'un petit nombre d'études cliniques en cas de dépression. Pour la thérapie par inhalation, on utilise un mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène pur dans un rapport de 1:3 (c.-à-d. 25 % de N₂O et 75 % de O₂) ou de 1:1 (c.-à-d. 50 % de N₂O et 50 % de O₂) pendant une durée de 30 à 45 minutes. Par rapport aux autres psychédéliques, le setting est fondamentalement différent. Dans les études cliniques réalisées à ce jour, le rythme des traitements s'élevait à deux par semaine pendant plusieurs semaines (Nagele et al., 2015). Des études supplémentaires sur l'effet et la sécurité de cette substance en psychiatrie sont nécessaires pour pouvoir recommander son utilisation clinique (Kronenberg et al., 2024).

Interactions et passage à d'autres médicaments

L'utilisation simultanée de psychédéliques et de médicaments psychotropes peut entraîner des interactions médicamenteuses. Pour garantir une utilisation en toute sécurité, il faut examiner les risques d'interactions avec la médication en place. Si ce risque peut être écarté, la médication en place est en principe maintenue. Si ce risque est présent, la médication en place devrait être ajustée (mise en pause). Le cas échéant, il est recommandé de mettre en pause le traitement pendant une durée correspondant à au moins 5 demi-vies du médicament susceptible de causer des interactions. Le département de pharmacologie clinique de l'Hôpital universitaire de Bâle (Pr Matthias Liechti, PD Yasmin Schmid) met à disposition une synthèse des principales interactions qui est mise à jour régulièrement.⁶ Le paragraphe ci-dessous décrit certaines interactions spécifiques, notamment d'un point de vue mécanistique.

En combinaison avec la MDMA, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. le moclobémide) peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel (Gillman, 2005). Il faut donc impérativement interrompre l'utilisation de cette classe de substance avant la thérapie psychédélique (pendant au moins 14 jours en cas de prise de tranlycypromine). Des épisodes de crise épileptique ont été rapportés en cas de prise simultanée de lithium et de LSD ou de psilocybine (Nayak et al., 2021). Il est donc recommandé d'éviter cette association. Une étude (Cohen et al., 2021) a fait état d'un risque léthal en cas de prise simultanée de MDMA et de métopropramide (Paspertin®, entre autres) en raison des effets pro-arythmiques potentiels. Il est donc recommandé d'éviter de prendre du métopropramide avec de la MDMA, mais également, à titre prophylactique, avec de la psilocybine ou du LSD.

En tant qu'antagonistes des récepteurs 2A de la sérotonine, tous les neuroleptiques diminuent vraisemblablement l'effet aigu des psychédéliques classiques et de la MDMA et devraient donc être mis en pause sept jours avant le traitement. Les benzodiazépines diminuant elles aussi vraisemblablement l'effet aigu des psychédéliques, la prise devrait être interrompue dans la mesure du possible. La prise de mirtazapine ou de trazodone devrait être interrompue respectivement 5 à 7 jours et 1 ou 2 jours avant la séance car ces antidépresseurs inhibent les récepteurs 2A de la sérotonine (Bonson et al., 1996 ; Halman et al., 2024 ; Rucker et al., 2018). La prise d'antidépresseurs de la classe des ISRS ou de celle des IRSN n'a pas besoin d'être interrompue avant un traitement de psilocybine ou de LSD, car ces médicaments n'ont vraisemblablement qu'un impact limité sur l'effet antidépresseur des psychédéliques (Barbut Siva et al., 2024 ; Goodwin et al., 2022 ; Halman et al., 2024). La prise d'ISRS ou d'IRSN devrait être interrompue, selon la durée de demi-vie du médicament, entre 3 et 7 jours avant un traitement par MDMA (14 jours avant avec la fluoxétine) car ces médicaments bloquent l'effet subjectif aigu recherché avec la MDMA (Hysek et al., 2014 ; Liechti et al., 2000).

Effets secondaires, risques, contre-indications et mesures de sécurité

Dans les études cliniques réalisées jusqu'à présent, les psychédéliques classiques et la MDMA étaient globalement bien tolérés. Toutes les substances peuvent entraîner des effets secondaires non spécifiques aigus et modérés tels que des maux de tête, des nausées, une altération de la perception de la température ou des troubles du sommeil

⁶ Cette liste peut être consultée en ligne (<https://saept.ch/wp-content/uploads/2024/01/Interactions-with-Psychedelics-and-MDMA-V4-6.11.23.pdf>).

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

(Vizeli and Liechti, 2017). Sous traitement psychédélique, la suicidalité peut s'aggraver, ce qui nécessite un examen clinique minutieux et une surveillance attentive (Goodwin et al., 2022). D'autres risques sont d'ordre psychique (p. ex. stress émotionnel lié à la séance d'administration de la substance) ou liés au comportement des thérapeutes accompagnateurs (p. ex. gestion des contacts physiques ou de la suggestibilité) (McNamee et al., 2023). Parmi les éléments pertinents sur le plan clinique, on note également des expériences négatives d'effets aigus ou une déstabilisation durant la période qui suit la prise de la substance. En effet, dans le cadre des études, environ 20-30 % des participants ont fait état d'effets négatifs significatifs tels que des angoisses, plus rarement de la paranoïa (Holze et al., 2022) ainsi que de phénomènes rémanents apparaissant après-coup (syndrome post-hallucinoïre persistant, p. ex.) (Martinotti et al., 2018).

De manière générale, les psychédéliques classiques que sont la psilocybine, le LSD, la DMT et la mescaline sont bien tolérés physiquement, ne présentent pas de danger sur le plan médical et ont une grande marge thérapeutique (Nichols, 2016). Toutes les substances entraînent une augmentation modérée de la pression artérielle, qui n'est cependant que rarement cliniquement significative (Holze et al., 2022). Les effets secondaires se résorbent en général rapidement et selon l'expérience actuelle et les études disponibles, ces effets sont, à de rares exceptions près, passagers. La MDMA présente également une bonne tolérance d'après les études cliniques menées jusqu'à présent. Dans le contexte d'une consommation récréative, des incidents graves, parfois mortels ont cependant été rapportés, notamment des cas d'hyperthermie maligne (Hall and Henry, 2006). Concernant la MDMA, il faut également savoir que des données indiquent qu'une prédisposition génétique à l'hyperthermie maligne peut également favoriser la survenance d'une hyperthermie maligne induite par MDMA, ce qui nécessite de la prudence chez les personnes ayant une telle prédisposition connue (Fiege et al., 2003). Pour l'heure, on ne sait pas encore précisément à partir de quelle dose et à partir de quelle fréquence d'administration les effets secondaires potentiellement graves liés à la prise de MDMA deviennent plus fréquents. Globalement, la marge thérapeutique de la MDMA semble cependant nettement plus étroite que celle des psychédéliques classiques.

De manière générale, avant toute thérapie psychédélique, une évaluation soigneuse du rapport risque-bénéfice est essentielle. Par exemple, les patient·e·s ayant des antécédents personnels ou familiaux de psychose sont exclue·e·s des thérapies psychédéliques en raison du risque accru de décompensation psychotique. Cette précaution vaut également pour les troubles bipolaires, en particulier en cas d'antécédents de symptômes psychotiques sévères, bien que l'utilisation des psychédéliques ait déjà été étudiée pour la dépression du trouble bipolaire de type II (Aaronson et al., 2024). De plus, les personnes atteintes d'un trouble borderline et présentant au moment où la thérapie psychédélique est envisagée une suicidalité importante ou des symptômes psychotiques dans le cadre d'un trouble dépressif ont également été exclues dans la plupart des études. Bon nombre de patient·e·s pour lequel·le·s une thérapie psychédélique pourrait être bénéfique sont cependant ainsi privé·e·s d'emblée d'une option thérapeutique potentiellement efficace (La Torre et al., 2024 ; Schlag et al., 2022). Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer ces risques et les mesures permettant de les maîtriser. En tenant compte de l'indication principale, les contre-indications évoquées ci-dessus doivent donc être évaluées rigoureusement et la décision doit être prise conjointement par les thérapeutes et les patient·e·s en toute connaissance de cause, tout en sachant que les risques potentiels sont pour l'heure encore difficiles à évaluer (tab. 3).

Tableau 3 : Vue d'ensemble des principaux effets secondaires et contre-indications et des mesures de précaution correspondantes (recommandations faisant consensus parmi les auteur·e·s des présentes recommandations ; cf. (Breeksema et al., 2022 ; Martinotti et al., 2018 ; Rouaud et al., 2024 ; Schlag et al., 2022 ; Simonsson et al., 2023))

| Catégorie | Effets secondaires | Contre-indications | Mesures de précaution |
|--------------------------|--|--|---|
| Domaine cardiovasculaire | Augmentation de la fréquence cardiaque (MDMA : 10-15 % forte augmentation) | Hypertension artérielle non contrôlée, maladie coronarienne, | Envisager un examen cardiologique, surveiller la pression artérielle avant, |

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

| | | | |
|--|---|---|--|
| | et de la pression artérielle, vertiges, maux de tête (env. 30 %), risque de fibrose cardiaque et de valvulopathie en cas de consommation chronique de psychédéliques classiques, risques d'effets toxiques sur le système nerveux, le foie et d'autres organes en cas de consommation chronique de MDMA | vasculaire cérébrale ou artérielle anévrysmale | pendant et après la prise de substance (juste avant la prise puis toutes les 30 à 60 minutes) |
| Domaine psychique | Délire paranoïaque (20-30 %), confusion, variations de l'humeur (5-15 %, selon la substance et le setting), décompensation psychotique aiguë (< 1 % chez les personnes sans antécédents) | Antécédents de troubles psychotiques (p. ex. schizophrénie), troubles graves de la personnalité (p. ex., trouble de la personnalité borderline), troubles bipolaires, trouble dissociatif, troubles anxieux ou trouble panique sévères, démences, tendances suicidaires sévères | Examen psychiatrique approfondi avant le traitement, exclure tendanciellement les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux (famille proche) de troubles psychotiques, intervention thérapeutique immédiate en cas de signes de décompensation psychotique |
| Syndrome post-hallucinoire persistant | Flashbacks / troubles visuels persistants (< 5 %), surtout en cas de consommation fréquente dans un contexte non thérapeutique et principalement avec les psychédéliques classiques | | Informer les patient-e-s que ce risque existe |
| Domaine neurologique | Abaissement du seuil de crampe Neuropathie, carence en vitamine B12 (protoxyde d'azote) | Epilepsie ou antécédents de crises de convulsion Consommation à long terme ou antécédents | Examen neurologique, médicament antiépileptique à titre prophylactique Prescription prophylactique de |

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | de carence en vitamine B12 | vitamine B12, notamment après l'inhalation de protoxyde d'azote |
| Domaine systémique | Hyperthermie maligne (surtout avec la MDMA) | Prédispositions à l'hyperthermie maligne | Traitement exclu le cas échéant. Observer les symptômes physiques |
| Abus / dépendance Consommation d'autres substances | Dépendance psychique (plus courante avec la MDMA et le protoxyde d'azote et très rare avec la psilocybine et le LSD), très faible risque de dépendance physique | | Dépistage d'antécédents de troubles de l'addiction à des substances (y compris à l'alcool), recommandation forte d'interrompre la consommation de toute autre substance psychotrope pendant la thérapie psychédélique, contrôles urinaires de consommation de drogues avant la séance d'administration de la substance, mais pas de sevrage des benzodiazépines ou des opioïdes |
| Grossesse et allaitement | | Absence de données concernant la sécurité et l'efficacité | Eviter toute thérapie psychédélique |
| Personnes âgées de moins de 18 ans | | Absence de données concernant la sécurité et l'efficacité | Eviter toute thérapie psychédélique |

Aptitude à conduire

Les psychédéliques altèrent la capacité à conduire. En Suisse, la participation au trafic routier est donc considérée comme incompatible avec la consommation de telles substances.

Examens prélabes et consentement éclairé

Examen médical et psychiatrique, pose du diagnostic et évaluation du degré de gravité

L'examen préalable (screening) englobe la pose du diagnostic médical et psychiatrique, l'évaluation des risques somatiques et psychiatriques et la pesée des risques et des bénéfices (Feduccia et al., 2023). La pose d'indication s'oriente avant tout en fonction du diagnostic psychiatrique et du déroulement antérieur de la thérapie (résistance aux traitements ou indication palliative) ainsi que des contre-indications (p. ex. exclusion des patient·e·s ayant des antécédents de psychose aiguë ou présentant actuellement une suicidalité aiguë) ; mais d'autres facteurs pouvant peser sur le rapport bénéfices-risques pour une personne donnée sont également pris en compte (p. ex. comorbidités, caractéristiques de la personnalité, motivation pour suivre le traitement et attentes envers celui-ci,

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

aspects sociaux, etc.). Il convient de porter une attention particulière à l'ajustement des traitements médicamenteux, qui est souvent nécessaire en raison du risque d'interactions. L'examen préalable englobe une anamnèse approfondie afin d'établir une liste des tentatives thérapeutiques déjà effectuées et de confirmer le diagnostic. Pour exclure toute origine somatique des troubles psychiques, on procède généralement à des examens internes et neurologiques soigneux, des analyses biochimiques et hématologiques, un dépistage urinaire de drogues si nécessaire, un électrocardiogramme (ECG) et, le cas échéant, une imagerie cérébrale ou un électroencéphalogramme (EEG). En outre, pour poser l'indication d'une thérapie psychédélique, il faudrait procéder à une évaluation psychométrique du degré de gravité du trouble psychique (évaluation personnelle et sur la base d'échelles reconnues) afin de pouvoir apprécier l'évolution ultérieure du trouble.

Consentement éclairé

Lorsqu'ils-elles donnent leur consentement éclairé, les patient-e-s doivent être capables de discernement. Cela signifie qu'ils-elles doivent être en mesure de comprendre les risques et les bénéfices du traitement par rapport à la nature de leur trouble, à la durée de l'épisode actuel et aux tentatives thérapeutiques déjà, et pouvoir donner un consentement valable. De manière générale, les traitements psychédéliques constituent des traitements dits « off label ». Le processus du consentement éclairé est guidé par le principe éthique de la prise de décision autonome (Lee et al., 2024). Essentiellement à cause des médias, bon nombre de patient-es ont des attentes élevées envers le traitement. Ces attentes doivent être discutées et éventuellement corrigées afin de permettre aux patient-e-s d'estimer l'efficacité de façon plus réaliste. Le processus consiste avant tout à informer les patient-e-s du déroulement, des risques, des bénéfices et des conséquences probables d'une thérapie psychédélique, et de présenter les alternatives potentielles. Il est important de veiller à ce que les patient-e-s soient en mesure de comprendre la décision et d'en évaluer les conséquences, et à ce qu'ils-elles aient la possibilité de renoncer au traitement à tout moment.

Séance d'administration de la substance

Préparation

La préparation à la séance d'administration de la substance psychédélique est une partie importante de la thérapie psychédélique, qui doit être soigneusement planifiée afin de garantir la sécurité et le bien-être du-de la patient-e. Elle consiste, d'une part, à préparer le-la patient-e au déroulement de la séance, aux expériences qui l'attendent et aux règles de comportement pendant la séance. Il est notamment essentiel de fournir une psychoéducation détaillée sur les effets psychotropes des psychédéliques. D'autre part, la préparation consiste à créer une base de confiance sur laquelle le-la thérapeute pourra s'appuyer pour offrir un soutien utile pendant les expériences généralement intenses sur le plan émotionnel et cognitif liées à l'altération de l'état de conscience. Cette base de confiance est souvent perçue comme un facteur déterminant de la thérapie psychédélique. Le fait de convenir d'un cadre et de règles de comportement pour la séance d'administration de la substance favorise une réalisation du traitement en toute sécurité dans un cadre sécurisant (Jungaberle et al., 2018). Il peut être utile d'effectuer des exercices préparatoires sous forme d'imagination guidée par de la musique ou d'activités de pleine conscience (p. ex. body scan). Il est également recommandé de discuter des attentes à l'égard du traitement. Parvenir à identifier un aide-mémoire marquant ou une image métaphorique peut par exemple représenter un objectif thérapeutique utile et réaliste, sans pour autant entraîner une pression de réussite trop importante (Evens and Wolff, 2024).

Réalisation du traitement

La séance d'administration de la substance doit se dérouler dans une atmosphère détendue et sécurisée, dans une pièce calme, esthétiquement agréable et aménagée de façon adéquate pour répondre aux exigences liées à la médication. De bonnes expériences ont été rapportées avec des pièces situées dans l'enceinte d'un hôpital psychiatrique, d'un service ambulatoire ou d'un cabinet spécialisé qui étaient facilement accessibles en cas d'urgence, tout en restant à l'écart des unités de soins généralement bruyantes. Pendant toute la durée

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

d'administration de la substance, au moins une personne accompagnante (médecin, psychologue, infirmier·ère) doit être présente. Pour des raisons de sécurité, une assistance assurée par deux personnes est recommandée, la combinaison entre un·e médecin ou un·e psychologue et un·e infirmier·ère représentant la solution idéale dans les cadres hospitaliers. Un·e médecin doit être joignable par téléphone en permanence tout au long de la séance, c'est-à-dire à une distance où il·elle pourrait être sur place en très peu de temps (quelques minutes). Dans des services ambulatoires ou des cabinets disposant du personnel et des espaces appropriés, le cadre de traitement peut être aménagé de façon analogue. Des traitements en groupe sont aussi possibles, à condition, pour des raisons de sécurité, que le rapport entre le nombre de thérapeutes et de patient·e·s soit équilibré (p. ex. au cas où certain·e·s patient·e·s devaient nécessiter un accompagnement intensif ou à l'écart du groupe). D'après les expériences acquises dans le cadre de traitements psychédéliques en groupe (Agrawal et al., 2024 ; Ross et al., 2022), y compris en Suisse entre 1988 et 1993 et depuis 2016 (Oehen and Gasser, 2022), nous recommandons de limiter la taille du groupe à 4 à 6 patient·e·s au maximum, en garantissant la présence d'au moins deux ou trois thérapeutes. Avec des groupes plus grands, il faut prévoir un taux d'encadrement analogue.

Le déroulement de la séance d'administration de la substance peut varier en fonction des personnes, mais l'accompagnement de soutien pendant la période d'altération de l'état de conscience et la réduction des risques somatiques et psychiques doivent rester des tâches centrales. Les patient·e·s doivent être accompagné·e·s pendant l'intégralité du processus thérapeutique, afin que l'on puisse intervenir dès l'apparition des premiers signes d'anxiété ou d'autres symptômes psychiques. Lorsque l'effet de la substance diminue, les patient·e·s ressentent généralement le besoin de parler pour évacuer le trop-plein d'émotions, cet entretien étant souvent partiellement thérapeutique.

Le soir suivant l'administration de la substance, il convient d'évaluer l'état des patient·e·s en prenant de leurs nouvelles sous la forme de brefs entretiens (p. ex. infirmiers). Il est important de veiller à ce que les patient·e·s disposent de suffisamment de médicaments de réserve (p. ex. somnifères, analgésiques en cas de maux de tête). Les patient·e·s peuvent rentrer chez eux le jour de la séance dès lors que les effets de la substance ont totalement disparu (généralement après 6 ou 8 heures avec la psilocybine et après 12 à 16 heures avec le LSD) (Ley et al., 2023) et après une évaluation rigoureuse des risques physiques et psychiques. Lorsqu'un·e patient·e rentre chez lui après une séance, il faut s'assurer qu'une personne de confiance l'accompagne jusqu'à son domicile et reste disponible pendant les 24 heures suivantes. Le·la patient·e doit être invité·e à se reposer et à ne pas entreprendre d'activités physiquement ou mentalement exigeantes. De même, il est recommandé d'éviter de prendre des décisions importantes (donner sa démission, mettre fin à une relation, etc.) dans les semaines qui suivent. Les patient·e·s doivent également recevoir des instructions claires sur la conduite à tenir en cas d'apparition d'effets secondaires ou de problèmes psychiques, y compris les coordonnées de services à contacter en cas d'urgence. Le lendemain de la séance et durant les jours qui suivent, il convient de prévoir des contrôles par téléphone ou par mail afin de surveiller l'état du·de la patient·e et de s'assurer qu'aucune complication ne survient. La première consultation de suivi à l'hôpital, dans le service ambulatoire ou au cabinet spécialisé doit avoir lieu deux à trois jours après le traitement, afin de procéder à une évaluation physique et psychique approfondie de l'état du·de la patient·e et de mettre en place les éventuelles mesures thérapeutiques nécessaires. Ces contrôles de suivi sont essentiels pour surveiller les évolutions thérapeutiques et adapter, le cas échéant, la suite du traitement.

Contacts physiques

Tout·te·s les thérapeutes doivent être formé·e·s aux limites éthiques et aux risques spécifiques à la thématique des contacts physiques. En raison de l'altération de l'état de conscience, les contacts physiques durant les séances d'administration de la substance présentent des risques éthiques importants. En effet, la suggestibilité et la vulnérabilité accrues des patient·e·s peuvent conduire à des transgressions de limites. Des cas historiques dans le cadre de thérapies psychédéliques soulignent à quel point il est impératif de fixer des limites strictes, afin d'éviter toute forme de contact manifestement inapproprié ou contraire à l'éthique (Villeneuve and Prescott, 2022). En revanche, le bénéfice potentiel des contacts physiques mérite d'être évalué dans certaines situations spécifiques. Certaines formes de contact sont culturellement acceptées (gestes sociaux tels que le fait de se serrer la main),

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

voire, dans certaines situations, nécessaires pour garantir la sécurité des patient-e-s (contrôles de la pression artérielle, tenir la main en cas d'états anxieux sévères). Les contacts problématiques et qu'il convient donc de refuser sont les contacts potentiellement inappropriés et inattendus (enlacements, caresses, etc.). Nous recommandons de privilégier des méthodes non tactiles pour apaiser la personne pendant le traitement. Le recours au toucher doit être exceptionnel. Il convient donc d'évaluer attentivement les bénéfices et les risques avec le-la patient-e en amont de la séance d'administration de la substance et d'aborder ce sujet dans le cadre d'intervisions et de supervisions (Devenot et al., 2022 ; McNamee et al., 2023).

Etant donné que l'altération de l'état de conscience affecte les capacités cognitives permettant aux patient-e-s d'accepter ou de refuser un contact physique pendant les séances d'administration de la substance, il faut toujours convenir au préalable par écrit dans quels cas des contacts physiques seront éventuellement nécessaires (p. ex. pour des raisons médicales ou de sécurité) pendant la séance (Marks et al., 2024 ; McGuire et al., 2024). Les thérapeutes doivent en particulier s'assurer que les patient-e-s comprennent pleinement à quels endroits (p. ex. sur la main) et pendant combien de temps (si possible brièvement) les contacts peuvent avoir lieu pendant la séance, pour quelles raisons (p. ex. en cas d'état d'anxiété sévère ne pouvant être apaisée verbalement), et qu'ils-elles gardent en tout temps le droit de refuser tout contact, y compris pendant la séance. En outre, les patient-e-s et les thérapeutes peuvent convenir d'enregistrer la séance sur vidéo afin de garantir la transparence et un comportement responsable. Dans les séances individuelles, il faudrait en général garantir la présence, au moins intermittente, de deux personnes de genres différents, afin de pouvoir observer les interactions et d'éviter les comportements inappropriés.

Mesures de sécurité et médicaments d'urgence

Pendant l'administration de psychédéliques, une surveillance régulière intermittente ou continue des fonctions vitales et de l'état psychique de la personne est effectuée. Il faut être particulièrement attentif-ve aux éventuels effets secondaires physiques, notamment avec la MDMA. Il convient de veiller à garantir une hydratation suffisante, à prévoir des en-cas (p. ex., barres de céréales) et à accompagner la personne lorsqu'elle a besoin d'aller aux toilettes. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'éviter de prendre d'autres médicaments pendant la thérapie psychédélique. En revanche, des médicaments d'urgence doivent être rapidement disponibles pour traiter des états anxieux sévères ne pouvant être surmontés au moyen de mesures psychologiques, des exacerbations psychotiques ou des augmentations importantes de la pression artérielle (**tab. 4**).

Tableau 4 : Médication d'urgence et de réserve recommandée pendant et après la séance d'administration de la substance

| Indication | Médicament | Dosage |
|--|--|------------------|
| Pression artérielle \geq 180/110 mm Hg | Nifédipine (retard) | 20 mg |
| Nausées | Dompéridone | 10 mg |
| Anxiété, panique, agitation | Lorazépam Kétansérine (antagoniste des récepteurs 2A de la sérotonine) (Holze et al., 2024b ; Schmid and Klaiber, 2024) | 1-2 mg 40 mg |
| Psychose | Olanzapine Kétansérine (Holze et al., 2024b ; Schmid and Klaiber, 2024) | 5-10 mg 40 mg |
| Maux de tête | Paracétamol | 500-1000 mg |

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

Suivi post-séance d'administration de la substance

Dans les jours qui suivent le traitement, il convient de mener un entretien thérapeutique ressemblant à celui mené en fin de séance le jour du traitement. Il s'agit notamment d'identifier et de traiter précocement les éventuels effets secondaires ou l'éventuelle péjoration de l'état psychique (Evens and Wolff, 2024). En raison des effets émotionnellement activants et parfois difficiles de la substance, certain·e·s patient·e·s développent une aggravation temporaire de la symptomatologie, pouvant aller jusqu'à un état de crise, qui dure généralement quelques jours voire plus longtemps. Dans de telles situations, un suivi rapproché et, si nécessaire, un traitement médicamenteux symptomatique doivent être assurés au moins pendant les jours qui suivent la séance. Cela nécessite une disponibilité thérapeutique continue après le traitement ainsi que des échanges et une coordination de qualité avec d'éventuel·le·s autres thérapeutes qui prendraient le relais. L'état de la personne s'améliore généralement de façon significative en l'espace de quelques jours. Toutefois, il peut y avoir des cas de non-réponse ou d'aggravation des symptômes. Il est important de garder à l'esprit que pour de nombreux patient·e·s, la thérapie psychédélique apparaît comme la « dernière option », si bien que la déception liée à un échec thérapeutique peut évoluer vers une crise. Les patient·e·s sont ensuite réintégré·e·s dans le circuit de soins ordinaire (p. ex. poursuite d'une psychothérapie en ambulatoire, avec transmission des informations au·à la thérapeute suivant·e dans un délai de quelques jours ou d'une semaine au maximum).

Assurance qualité

La thérapie psychédélique représente un complément aux traitements psychiatriques et psychothérapeutiques correspondant aux State-of-the-arts actuels. Les exigences qualitatives en matière de formations initiale, postgraduée et continue sont donc particulièrement élevées pour les médecins qui pratiquent cette forme de traitement. La qualité de ces compétences spécifiques à la thérapie psychédélique doit être assurée par une formation initiale, postgraduée et continue transparente, fondée sur des preuves scientifiques et certifiée.

Attestation ISFM de formation complémentaire en thérapie psychédélique

Les attestations de formation complémentaire reconnues par l'Institut suisse pour la formation médicale postgraduée et continue (ISFM) sont considérées, au titre de l'art. 50 de sa réglementation pour la formation postgraduée, comme des « attestations d'une formation postgraduée ou continue en médecine clinique ou non clinique, structurée et contrôlée, mais qui, tant par son envergure que son importance, ne satisfait pas aux exigences d'un titre de spécialiste. Les attestations de formation complémentaire peuvent également attester une formation postgraduée ou continue dans des méthodes particulières d'examen ou de traitement, notamment des aptitudes techniques. »

Etant donné que la thérapie psychédélique est une méthode thérapeutique psychiatrique spécifique et bien définie, la création d'une attestation de formation complémentaire certifiée par l'ISFM permettrait d'établir un standard de premier ordre pour la formation continue dans ce domaine. Les compétences acquises préalablement en thérapie psychédélique seront prises en compte dans le cadre de dispositions transitoires lors de l'introduction de l'attestation.

Expérience thérapeutique personnelle

L'hypothèse historiquement répandue, mais jamais étudiée, selon laquelle l'expérience personnelle d'une prise de psychédéliques serait nécessaire pour que les thérapeutes réalisent une thérapie psychédélique de qualité et en toute sécurité, doit être examinée de plus près. Certain·e·s auteur·e·s décrivent en effet des avantages potentiels liés à cette expérience personnelle (notamment une empathie et une compréhension plus élevées, de meilleurs résultats thérapeutiques, une crédibilité accrue, plus de confiance, une formation et une supervision informées ainsi qu'une meilleure gestion des états de conscience modifiés) (Nielson and Guss, 2018). Toutefois, il n'existe à ce jour aucune étude ayant étudié de façon systématique l'impact de l'expérience personnelle d'une consommation

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

de psychédélique par les thérapeutes sur les résultats du traitement. On ne dispose pour l'heure que de comptes-rendus personnels de thérapeutes affirmant avoir bénéficié de leurs propres expériences avec des psychédéliques sur le plan personnel et professionnel (Nielson, 2024). Sur la base des données actuellement disponibles, la demande d'une expérience personnelle comme critère de qualité n'est pas justifiable (Emmerich and Humphries, 2023 ; McGovern et al., 2023 ; Villiger, 2024). De plus, la consommation de la plupart des psychédéliques dans le cadre d'une expérience personnelle est illégale.

Conclusion

Le traitement de troubles psychiques au moyen de psychédéliques est déjà pratiqué en Suisse depuis 2014, sur la base d'autorisations exceptionnelles accordées par l'OFSP au cas par cas. Les conclusions d'un nombre croissant d'études cliniques réalisées selon des normes actuelles soutiennent de plus en plus cette approche. A l'échelle internationale, différents efforts ont été menés ou sont en cours afin d'implanter cette forme de traitement dans le quotidien clinique. Cela étant, le champ thérapeutique est encore peu réglementé et il n'existe pas encore de lignes directrices ou de recommandations thérapeutiques faisant consensus. Le présent document vise ainsi à apporter une contribution fondamentale pour une future application coordonnée et basée sur des preuves des psychédéliques en psychiatrie et en psychothérapie en Suisse.

Correspondance

PD R. Krähenmann, MHBA
 Spital Thurgau AG
 Services psychiatriques de Thurgovie
 Seeblickstrasse 3
 CH-8596 Münsterlingen
 rainer.kraehenmann[at]stgag.ch

Déclarations

Remerciements

Nous remercions le professeur Matthias Liechti, du département de pharmacologie clinique de l'Hôpital universitaire de Bâle, pour sa relecture du manuscrit, en particulier concernant les aspects pharmacologiques de la thérapie psychédélique.

Nous remercions par ailleurs les sociétés de discipline médicale qui ont participé à l'élaboration des présentes recommandations thérapeutiques sous la houlette de la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP) : Swiss Conference of Academic Psychiatry (SCAP), l'Association suisse des médecins-chefes et médecins-chefs en psychiatrie (ASMP), la Société Suisse des Troubles Anxieux et de la Dépression (SSAD), la Société Suisse de Psychiatrie Biologique (SSBP), la Société suisse de psychiatrie interventionnelle (SSPI), la Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM), la Société Suisse de Pharmacovigilance en Psychiatrie (SSPVP), la Société Suisse des Troubles Bipolaires (SSTB) et la Société médicale suisse pour la thérapie psycholytique (SÄPT).

Contributions des auteur·e·s

RK : responsable du processus d'élaboration des recommandations thérapeutiques, rédaction du manuscrit, organisation des discussions et intégration des commentaires issus de la consultation ES : consultation par la SSPP ;
 RK, RB, AB, JH, GH, MH, UH, DH, AK, FM, SO, FR, MV, SW, ES : contributions essentielles pour la mise en forme du travail, révision, discussions, finalisation.

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

Bibliographie

- Aaronson, S.T., van der Vaart, A., Miller, T., LaPratt, J., Swartz, K., Shoultz, A., Lauterbach, M., Sackeim, H.A., Suppes, T., 2024. Single-dose synthetic psilocybin with psychotherapy for treatment-resistant bipolar type II major depressive episodes: a nonrandomized open-label trial. *JAMA Psychiatry* 81, 555–562. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4685>
- Agin-Liebes, G.I., Malone, T., Yalch, M.M., Mennenga, S.E., Ponté, K.L., Guss, J., Bossis, A.P., Grigsby, J., Fischer, S., Ross, S., 2020. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol* 34, 155–166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>
- Agrawal, M., Richards, W., Beaussant, Y., Shnayder, S., Ameli, R., Roddy, K., Stevens, N., Richards, B., Schor, N., Honstein, H., Jenkins, B., Bates, M., Thambi, P., 2024. Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. *Cancer* 130, 1137–1146. <https://doi.org/10.1002/cncr.35010>
- Aicher, H.D., Schmid, Y., Gasser, P., 2024. Psychedelika-assistierte Psychotherapie. *Die Psychotherapie* 69, 98–106. <https://doi.org/10.1007/s00278-024-00711-y>
- Alpert, J.E., McDonald, W.M., Nemeroff, C.B., Rodriguez, C., 2022. APA position statement on the use of psychedelic and empathogenic agents for mental health conditions [WWW Document]. APA Official Actions. URL <https://www.psychiatry.org/getattachment/d5c13619-ca1f-491f-a7a8-b7141c800904/Position-Use-of-Psychedelic-Empathogenic-Agents.pdf> (accessed 7.16.24).
- Avram, M., Müller, F., Preller, K.H., Razi, A., Rogg, H., Korda, A., Holze, F., Vizeli, P., Ley, L., Liechti, M.E., Borgwardt, S., 2024. Effective connectivity of thalamocortical interactions following d-amphetamine, LSD, and MDMA administration. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 9, 522–532. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.07.010>
- BÄK, KBV, AWMF, 2022. Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2.2022 [WWW Document]. Leitlinien.de. URL <https://www.leitlinien.de/themen/depression> (accessed 7.16.24).
- Barber, G.S., Dike, C.C., 2022. APA resource document on ethical and practical implications of psychedelics in psychiatry [WWW Document]. APA Ethics Committee. URL <https://www.psychiatry.org/getattachment/998071b6-138e-40d1-a482-e7b8e85d4f90/Resource-Document-Psychedelics-in-Psychiatry.pdf> (accessed 7.16.24).
- Barbut Siva, J., Barba, T., Kettner, H., Kuc, J., Nutt, D.J., Carhart-Harris, R., Erritzoe, D., 2024. Interactions between classic psychedelics and serotonergic antidepressants: effects on the acute psychedelic subjective experience, well-being and depressive symptoms from a prospective survey study. *J Psychopharmacol* 38, 145–155. <https://doi.org/10.1177/02698811231224217>
- Barksdale, B.R., Doss, M.K., Fonzo, G.A., Nemeroff, C.B., 2024. The mechanistic divide in psychedelic neuroscience: an unbridgeable gap? *Neurotherapeutics* 21, e00322. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00322>
- Barrett, F.S., Doss, M.K., Sepeda, N.D., Pekar, J.J., Griffiths, R.R., 2020. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports* 10, 2214. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Belouin, S.J., Averill, L.A., Henningfield, J.E., Xenakis, S.N., Donato, I., Grob, C.S., Berger, A., Magar, V., Danforth, A.L., Anderson, B.T., 2022. Policy considerations that support equitable access to responsible, accountable, safe, and ethical uses of psychedelic medicines. *Neuropharmacology* 219, 109214. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109214>
- Bershad, A.K., Preller, K.H., Lee, R., Keedy, S., Wren-Jarvis, J., Bremmer, M.P., de Wit, H., 2020. Preliminary report on the effects of a low dose of LSD on resting-state amygdala functional connectivity. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 5, 461–467. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.12.007>
- Bogenschutz, M.P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forchimes, A.A., Laska, E., Mennenga, S.E., O'Donnell, K., Owens, L.T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J.S., Worth, L., 2022. Percentage of heavy drinking days

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 79, 953–962.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>

Bonson, K.R., Buckholtz, J.W., Murphy, D.L., 1996. Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology* 14, 425–436.

[https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00145-4](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00145-4)

Borserio, B.J., Sharpley, C.F., Bitsika, V., Sarmukadam, K., Fourie, P.J., Agnew, L.L., 2021. Default mode network activity in depression subtypes. *Rev Neurosci* 32, 597–613. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0132>

Bosch, O.G., Halm, S., Seifritz, E., 2022. Psychedelics in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Int J Bipolar Disord* 10, 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00265-5>

Breeksema, J.J., Kuin, B.W., Kamphuis, J., van den Brink, W., Vermetten, E., Schoevers, R.A., 2022. Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: a mixed-methods systematic review. *J Psychopharmacol* 36, 1100–1117. <https://doi.org/10.1177/02698811221116926>

Brunt, T.M., Koeter, M.W., Niesink, R.J.M., van den Brink, W., 2012. Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology (Berl)* 220, 751–762.

<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2529-4>

Calder, A., Hasler, G., 2023. Extrapharmacological safety topics in psychedelic-assisted psychotherapy. *JAMA Psychiatry* 80, 761–762. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1031>

Carhart-Harris, R., Bolstridge, M., Day, C.M.J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D.E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H.V., Nutt, D.J., 2018. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 235, 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

Carhart-Harris, R., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C.M.J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V.H., Nutt, D.J., 2016. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 3, 619–627.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., Nutt, D.J., 2021. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 384, 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>

Cohen, I.V., Makunts, T., Abagyan, R., Thomas, K., 2021. Concomitant drugs associated with increased mortality for MDMA users reported in a drug safety surveillance database. *Sci Rep* 11, 5997.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-85389-x>

Conway, C.R., George, M.S., Sackeim, H.A., 2017. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry* 74, 9–10.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2586>

Cuijpers, P., Karyotaki, E., de Wit, L., Ebert, D.D., 2020. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: a meta-analytic review. *Psychother Res* 30, 279–293.

<https://doi.org/10.1080/10503307.2019.1649732>

Devenot, N., Tumilty, E., Buisson, M., McNamee, S., Nickles, D., Kay Ross, L., 2022. A precautionary approach to touch in psychedelic-assisted therapy [WWW Document]. URL

<https://blog.petrieflom.law.harvard.edu/2022/03/09/precautionary-approach-touch-in-psychedelic-assisted-therapy/> (accessed 7.16.24).

DGPPN, DG-SUCHT, 2020. S3-Leitlinie: Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen [WWW Document]. URL https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-001l_S3-Screening-Diagnose-Behandlung-alkoholbezogene-Stoerungen_2021-02.pdf (accessed 7.16.24).

https://register.awmf.org/assets/guidelines/076-001l_S3-Screening-Diagnose-Behandlung-alkoholbezogene-Stoerungen_2021-02.pdf (accessed 7.16.24).

Domschke, K., Ströhle, A., Zwanzger, P., 2024. Therapieresistenz bei Angststörungen – Definition und Behandlungsoptionen. *Nervenarzt* 95, 407–415. <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01627-3>

D’Souza, D.C., Syed, S.A., Flynn, L.T., Safi-Aghdam, H., Cozzi, N.V., Ranganathan, M., 2022. Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 47, 1854–1862. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01344-y>

Emmerich, N., Humphries, B., 2023. Is the requirement for first-person experience of psychedelic drugs a justified component of a psychedelic therapist’s training? *Camb Q Healthc Ethics* 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0963180123000099>

Evans, J., Robinson, O.C., Argyri, E.K., Suseelan, S., Murphy-Beiner, A., McAlpine, R., Luke, D., Michelle, K., Prideaux, E., 2023. Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: a mixed methods study. *PLoS One* 18, e0293349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293349>

Evens, R., Wolff, M., 2024. Die Rolle der Psychotherapie in klinischen Studien mit Psychedelika. *Die Psychotherapie* 69, 85–91. <https://doi.org/10.1007/s00278-024-00715-8>

Falchi-Carvalho, M., Barros, H., Bolcont, R., Laborde, S., Wießner, I., Silva, S.R.B., Montanini, D., Barbosa, D.C., Teixeira, E., Florence-Vilela, R., Almeida, R., de Macedo, R.K.A., Arichelle, F., Pantrigo, É.J., Arcoverde, E., Galvão-Coelho, N., Araujo, D.B., Palhano-Fontes, F., 2024. The antidepressant effects of vaporized N,N-Dimethyltryptamine: a preliminary report in treatment-resistant depression. *medRxiv* 2024.01.03.23300610. <https://doi.org/10.1101/2024.01.03.23300610>

Fang, S., Yang, X., Zhang, W., 2024. Efficacy and acceptability of psilocybin for primary or secondary depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychiatry* 15, 1359088. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1359088>

FDA, 2023. Psychedelic drugs: considerations for clinical investigations [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/psychedelic-drugs-considerations-clinical-investigations> (accessed 7.16.24).

Feduccia, A., Agin-Liebes, G., Price, C.M., Grinsell, N., Paradise, S., Rabin, D.M., 2023. The need for establishing best practices and gold standards in psychedelic medicine. *J Affect Disord* 332, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.083>

Feduccia, A., Jerome, L., Mithoefer, M.C., Holland, J., 2021. Retracted article: discontinuation of medications classified as reuptake inhibitors affects treatment response of MDMA-assisted psychotherapy. *Psychopharmacology* 238, 581–588. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05710-w>

Fiege, M., Wappler, F., Weisshorn, R., Gerbershagen, M.U., Menge, M., Schulte Am Esch, J., 2003. Induction of malignant hyperthermia in susceptible swine by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”). *Anesthesiology* 99, 1132–1136. <https://doi.org/10.1097/00000542-200311000-00020>

Gasser, P., 1996. Die psycholytische Psychotherapie in der Schweiz von 1988 bis 1993. Eine katamnestische Erhebung. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 147, 59–66.

Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., Brenneisen, R., 2014. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 202, 513–520. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000113>

Gillman, M., 1986. Nitrous oxide, an opioid addictive agent. Review of the evidence. *Am J Med* 81, 97–102. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90189-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90189-0)

Gillman, P., 2005. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 95, 434–441. <https://doi.org/10.1093/bja/aei210>

Goodwin, G.M., Aaronson, S.T., Alvarez, O., Arden, P.C., Baker, A., Bennett, J.C., Bird, C., Blom, R.E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B.W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., Haumann, H.M., Hellerstein, D.J., Hoppe, A.I., Husain, M.I., Jelen, L.A., Kamphuis, J., Kawasaki, J., Kelly, J.R., Key, R.E., Kishon, R., Knatz Peck, S., Knight, G., Koolen, M.H.B., Lean, M., Licht, R.W., Maples-Keller, J.L., Mars, J., Marwood, L., McElhiney, M.C., Miller, T.L., Mirow, A., Mistry, S., Mletzko-Crowe, T., Modlin, L.N., Nielsen, R.E., Nielson, E.M., Offerhaus, S.R., O’Keane, V., Páleníček, T., Printz, D., Rademaker, M.C., van Reemst, A., Reinholdt, F., Repantis, D., Rucker, J., Rudow, S., Ruffell, S., Rush, A.J., Schoevers, R.A., Seynaeve, M., Shao, S., Soares, J.C., Somers, M., Stansfield, S.C., Sterling, D., Strockis, A., Tsai, J., Visser, L., Wahba, M., Williams, S., Young, A.H., Ywema, P., Zisook, S.,

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

- Malievskaia, E., 2022. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med* 387, 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Goodwin, G.M., Malievskaia, E., Fonzo, G.A., Nemeroff, C.B., 2024. Must psilocybin always “assist psychotherapy”? *Am J Psychiatry* 181, 20–25. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20221043>
- Green, W.M., Raut, S.B., James, F.L.J., Benedek, D.M., Ursano, R.J., Johnson, L.R., 2023. MDMA assisted psychotherapy decreases PTSD symptoms, dissociation, functional disability, and depression: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2023.08.17.23293955. <https://doi.org/10.1101/2023.08.17.23293955>
- Greif, A., Šurkala, M., 2020. Compassionate use of psychedelics. *Med Health Care Philos* 23, 485–496. <https://doi.org/10.1007/s11019-020-09958-z>
- Griffiths, R.R., Johnson, M.W., Carducci, M.A., Umbricht, A., Richards, W.A., Richards, B.D., Cosimano, M.P., Klinedinst, M.A., 2016. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 30, 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Guimarães, M.C., Guimarães, T.M., Hallak, J.E., Abrão, J., Machado-de-Sousa, J.P., 2021. Nitrous oxide as an adjunctive therapy in major depressive disorder: a randomized controlled double-blind pilot trial. *Braz. J. Psychiatry* 43, 484–493. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1543>
- Gukasyan, N., Davis, A.K., Barrett, F.S., Cosimano, M.P., Sepeda, N.D., Johnson, M.W., Griffiths, R.R., 2022. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol* 36, 151–158. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Guo, Q., Guo, L., Wang, Y., Shang, S., 2024. Efficacy and safety of eight enhanced therapies for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis of RCTs. *Psychiatry Research* 339, 116018. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116018>
- Hall, A.P., Henry, J.A., 2006. Acute toxic effects of “ecstasy” (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesth* 96, 678–685. <https://doi.org/10.1093/bja/ael078>
- Halman, A., Kong, G., Sarris, J., Perkins, D., 2024. Drug-drug interactions involving classic psychedelics: a systematic review. *J Psychopharmacol* 38, 3–18. <https://doi.org/10.1177/02698811231211219>
- Hashimoto, K., 2024. Are “mystical experiences” essential for antidepressant actions of ketamine and the classic psychedelics? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01770-7>
- Hättenschwiler, J., Brühl, A.B., Hatzinger, M., Holsboer-Trachsler, E., Hemmeter, U.M., Rennhard, S., Bondolfi, G., Preisig, M., Seifritz, E., 2024. Die Behandlung der unipolaren depressiven Störungen: Update 2024. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*.
- Heifets, B.D., Olson, D.E., 2024. Therapeutic mechanisms of psychedelics and entactogens. *Neuropsychopharmacology* 49, 104–118. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01666-5>
- Henner, R.L., Keshavan, M.S., Hill, K.P., 2022. Review of potential psychedelic treatments for PTSD. *J Neurol Sci* 439, 120302. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120302>
- Herwig, U., 2024. Geschichte der Anwendung von Psychedelika. *Nervenheilkunde* 43, 332–339. <https://doi.org/10.1055/a-2306-6120>
- Herwig, U., Mertens, L., Rosal, S.P., Koller, G., Jungaberle, A., Borgwardt, S., Gründer, G., 2023. Psychedelika in der Psychiatrie – Entwicklungen und die Stellung in Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiatr* 91, 311–318. <https://doi.org/10.1055/a-1981-3152>
- Holze, F., Gasser, P., Müller, F., Dolder, P.C., Liechti, M.E., 2023. Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Biol Psychiatry* 93, 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.025>
- Holze, F., Gasser, P., Müller, F., Strelbel, M., Liechti, M., in press. LSD-assisted therapy in people with anxiety: an open-label prospective 12-month follow-up.
- Holze, F., Gasser, P., Müller, F., Strelbel, M., Liechti, M.E., 2024a. LSD-assisted therapy in patients with anxiety: open-label prospective 12-month follow-up. *The British Journal of Psychiatry* 1–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.2024.99>

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique /
 Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

- Holze, F., Ley, L., Müller, F., Becker, A.M., Straumann, I., Vizeli, P., Kuehne, S.S., Roder, M.A., Duthaler, U., Kolaczynska, K.E., Varghese, N., Eckert, A., Liechti, M.E., 2022. Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 47, 1180–1187. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01297-2>
- Holze, F., Madsen, M.K., Svarer, C., Gillings, N., Stenbaek, D.S., Rudin, D., Duthaler, U., Liechti, M.E., Fisher, P.M., Knudsen, G.M., 2024b. Ketanserin exhibits dose- and concentration-proportional serotonin 2A receptor occupancy in healthy individuals: relevance for psychedelic research. *European Neuropsychopharmacology* 88, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.07.003>
- Holze, F., Vizeli, P., Müller, F., Ley, L., Duerig, R., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., Liechti, M.E., 2020. Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 45, 462–471. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0569-3>
- Hovmand, O.R., Poulsen, E.D., Arnfred, S., Storebø, O.J., 2023. Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine: A systematic review. *J Psychopharmacol* 37, 649–659. <https://doi.org/10.1177/02698811231180276>
- Hysek, C.M., Schmid, Y., Simmler, L.D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., Preller, K.H., Quednow, B.B., Liechti, M.E., 2014. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9, 1645–1652. <https://doi.org/10.1093/scan/nst161>
- Jerome, L., Feduccia, A.A., Wang, J.B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M.C., Doblin, R., 2024. Retraction note: Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06665-y>
- Jevtović-Todorović, V., Todorović, S.M., Mennerick, S., Powell, S., Dikranian, K., Benshoff, N., Zorumski, C.F., Olney, J.W., 1998. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Medicine* 4, 460–463. <https://doi.org/10.1038/nm0498-460>
- Jungaberle, H., Thal, S., Zeuch, A., Rougemont-Bücking, A., von Heyden, M., Aicher, H., Scheidegger, M., 2018. Positive psychology in the investigation of psychedelics and entactogens: a critical review. *Neuropharmacology* 142, 179–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.06.034>
- Ko, K., Kopra, E.I., Cleare, A.J., Rucker, J.J., 2023. Psychedelic therapy for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 322, 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.168>
- Kohtala, S., Rantamäki, T., 2021. Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling - insights from ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 129, 95–103. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13598>
- Kraehenmann, R., 2017. Dreams and psychedelics: neurophenomenological comparison and therapeutic implications. *Current Neuropharmacology* 15, 1032–1042. <https://doi.org/10.2174/1573413713666170619092629>
- Kraehenmann, R., Pokorny, D., Aicher, H., Preller, K.H., Pokorny, T., Bosch, O.G., Seifritz, E., Vollenweider, F.X., 2017a. LSD increases primary process thinking via serotonin 2A receptor activation. *Frontiers in Pharmacology* 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00814>
- Kraehenmann, R., Pokorny, D., Vollenweider, L., Preller, K.H., Pokorny, T., Seifritz, E., Vollenweider, F.X., 2017b. Dreamlike effects of LSD on waking imagery in humans depend on serotonin 2A receptor activation. *Psychopharmacology* 234, 2031–2046. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4610-0>
- Kraehenmann, R., Preller, K.H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O.G., Seifritz, E., Vollenweider, F.X., 2015. Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 78, 572–581. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Kraehenmann, R., Brühl, A., Gasser, P., Hasler, G., Herdener, M., Kemter, A., Müller, F., Olbrich, S., Styk, J., Thorens, G., Vogel, M., Walther, S., Seifritz, E., 2023. Medizinische Behandlungen mit Psychedelika. *Schweiz Ärztztg*. <https://doi.org/10.4414/saez.2023.1236462644>
- Krebs, T.S., Johansen, P.-Ø., 2012. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 26, 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

- Krediet, E., Bostoen, T., Breeksema, J., van Schagen, A., Passie, T., Vermetten, E., 2020. Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol* 23, 385–400. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>
- Kronenberg, G., Schoretsanitis, G., Seifritz, E., Olbrich, S., 2024. The boon and bane of nitrous oxide. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01801-3>
- Kyzar, E.J., Nichols, C.D., Gainetdinov, R.R., Nichols, D.E., Kalueff, A.V., 2017. Psychedelic drugs in biomedicine. *Trends Pharmacol Sci* 38, 992–1005. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.08.003>
- La Torre, J.T., Mahammadli, M., Faber, S.C., Greenway, K.T., Williams, M.T., 2024. Expert opinion on psychedelic-assisted psychotherapy for people with psychopathological psychotic experiences and psychotic disorders. *International Journal of Mental Health and Addiction* 22, 913–937. <https://doi.org/10.1007/s11469-023-01149-0>
- Lee, A., Rosenbaum, D., Buchman, D.Z., 2024. Informed consent to psychedelic-assisted psychotherapy: ethical considerations. *Can J Psychiatry* 69, 309–313. <https://doi.org/10.1177/07067437231225937>
- Leger, R.F., Unterwald, E.M., 2022. Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 36, 20–30. <https://doi.org/10.1177/02698811211044688>
- Levin, S.M., 2024. APA comments regarding midomafetamine capsules (MDMA) [WWW Document]. American Psychiatric Association. URL <https://www.psychiatry.org/getattachment/32dec1f9-1b9f-4ded-8372-365a1e4a7ab3/APA-Letter-FDA-PDAC-MDMA-05232024.pdf> (accessed 7.16.24).
- Ley, L., Holze, F., Arikci, D., Becker, A.M., Straumann, I., Klaiber, A., Coviello, F., Dierbach, S., Thomann, J., Duthaler, U., Luethi, D., Varghese, N., Eckert, A., Liechti, M.E., 2023. Comparative acute effects of mescaline, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology* 48, 1659–1667. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01607-2>
- Liechti, M.E., Baumann, C., Gamma, A., Vollenweider, F.X., 2000. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”) are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 22, 513–521. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00148-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00148-7)
- Liechti, M.E., Dolder, P.C., Schmid, Y., 2017. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 234, 1499–1510. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4453-0>
- Lo, D.F., Zia, H., Rajkumar, P., Thakur, A., O’Donnell, H., 2024. Modern psychedelic microdosing research on mental health: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord* 26, 23r03581. <https://doi.org/10.4088/PCC.23r03581>
- Luoma, J.B., Chwyl, C., Bathje, G.J., Davis, A.K., Lancelotta, R., 2020. A meta-analysis of placebo-controlled trials of psychedelic-assisted therapy. *J Psychoactive Drugs* 52, 289–299. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1769878>
- MacLean, K.A., Johnson, M.W., Griffiths, R.R., 2011. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 25, 1453–1461. <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>
- Marks, M., 2024. Psychedelic therapy scrutinized by FDA advisory committee? *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.13370>
- Marks, M., Brendel, R.W., Shachar, C., Cohen, I.G., 2024. Essentials of informed consent to psychedelic medicine. *JAMA Psychiatry* 81, 611–617. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.0184>
- Martinotti, G., Santacrose, R., Pettorusso, M., Montemitro, C., Spano, M.C., Lorusso, M., di Giannantonio, M., Lerner, A.G., 2018. Hallucinogen persisting perception disorder: etiology, clinical features, and therapeutic perspectives. *Brain Sci* 8, 47. <https://doi.org/10.3390/brainsci8030047>
- McGovern, H.T., Grimmer, H., Doss, M., Hutchinson, B., Timmermann, C., Lyon, A., Corlett, P.R., Laukkonen, R.E., 2023. The power of insight: psychedelics and the emergence of false beliefs. <https://doi.org/10.31234/osf.io/97gfw>

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

- McGuire, A.L., Cohen, I.G., Sisti, D., Baggott, M., Celidwen, Y., Devenot, N., Gracias, S., Grob, C., Harvey, I., Kious, B., Marks, M., Mithoefer, M., Nielson, E., Öngür, D., Pallas, A., Peterson, A., Schenberg, E.E., Summergrad, P., Waters, B., Williams, M.T., Yaden, D.B., 2024. Developing an ethics and policy framework for psychedelic clinical care: a consensus statement. *JAMA Netw Open* 7, e2414650. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.14650>
- McNamee, S., Devenot, N., Buisson, M., 2023. Studying harms is key to improving psychedelic-assisted therapy—participants call for changes to research landscape. *JAMA Psychiatry* 80, 411–412. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0099>
- Mertens, L.J., Wall, M.B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D.J., Carhart-Harris, R.L., 2020. Therapeutic mechanisms of psilocybin: changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 34, 167–180. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
- Mitchell, J.M., Ot'alora G, M., van der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C.R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., de Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., MAPP2 Study Collaborator Group, 2023. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med* 29, 2473–2480. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>
- Mithoefer, M.C., Feduccia, A.A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Doblin, R., 2024. Retraction note: MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06666-x>
- Mithoefer, M.C., Mithoefer, A.T., Feduccia, A.A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., Holland, J., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Doblin, R., 2018. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry* 5, 486–497. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30135-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30135-4)
- Mithoefer, M.C., Wagner, M.T., Mithoefer, A.T., Jerome, L., Martin, S.F., Yazar-Klosinski, B., Michel, Y., Brewerton, T.D., Doblin, R., 2013. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 27, 28–39. <https://doi.org/10.1177/0269881112456611>
- Mueller, F., Lenz, C., Dolder, P.C., Harder, S., Schmid, Y., Lang, U.E., Liechti, M.E., Borgwardt, S., 2017. Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry* 7, e1084. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.54>
- Murphy, R.J., Muthukumaraswamy, S., de Wit, H., 2024. Microdosing psychedelics: current evidence from controlled studies. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 9, 500–511. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.01.002>
- Nagele, P., Duma, A., Kopec, M., Gebara, M.A., Parsoei, A., Walker, M., Janski, A., Panagopoulos, V.N., Cristancho, P., Miller, J.P., Zorumski, C.F., Conway, C.R., 2015. Nitrous oxide for treatment-resistant major depression: a proof-of-concept trial. *Biol Psychiatry* 78, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.016>
- Nayak, S.M., Gukasyan, N., Barrett, F.S., Erowid, E., Erowid, F., Griffiths, R.R., 2021. Classic psychedelic coadministration with lithium, but not lamotrigine, is associated with seizures: an analysis of online psychedelic experience reports. *Pharmacopsychiatry* 54, 240–245. <https://doi.org/10.1055/a-1524-2794>
- Nichols, D.E., 2016. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 68, 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nichols, D.E., Johnson, M.W., Nichols, C.D., 2017. Psychedelics as medicines: an emerging new paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 101, 209–219. <https://doi.org/10.1002/cpt.557>
- Nielson, E.M., 2024. Psychedelics as a training experience for psychedelic therapists: drawing on history to inform current practice. *Journal of Humanistic Psychology* 64, 618–634. <https://doi.org/10.1177/00221678211021204>

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

- Nielson, E.M., Guss, J., 2018. The influence of therapists' first-hand experience with psychedelics on psychedelic-assisted psychotherapy research and therapist training. *Journal of Psychedelic Studies* 2, 64–73. <https://doi.org/10.1556/2054.2018.009>
- O'Brien, M., Hellerman, C., Cuevas, K., 2024. FDA panel rejects attempt to use psychedelic drug for PTSD treatment [WWW Document]. PBS News. URL <https://www.pbs.org/newshour/show/fda-panel-rejects-attempt-to-use-psychedelic-drug-for-ptsd-treatment> (accessed 7.17.24).
- Oehen, P., Gasser, P., 2022. Using a MDMA- and LSD-group therapy model in clinical practice in Switzerland and highlighting the treatment of trauma-related disorders. *Frontiers in Psychiatry* 13.
- Passie, T., Guss, J., Krähenmann, R., 2022. Lower-dose psycholytic therapy - a neglected approach. *Front Psychiatry* 13, 1020505. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1020505>
- Passie, T., Halpern, J.H., Stichtenoth, D.O., Emrich, H.M., Hintzen, A., 2008. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 14, 295–314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>
- Perez, N., Langlest, F., Mallet, L., De Pieri, M., Sentissi, O., Thorens, G., Seragnoli, F., Zullino, D., Kirschner, M., Kaiser, S., Solmi, M., Sabé, M., 2023. Psilocybin-assisted therapy for depression: a systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 76, 61–76. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.011>
- Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P.J., Vaccarino, F., 2014. Homological scaffolds of brain functional networks. *J R Soc Interface* 11, 20140873. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>
- Piercey, C.J., Gray, B., Sung, A., Henry, D., Karoly, H.C., 2024. Protective behavioral strategies for psychedelic use: a mini review of the evidence. *Psychedelic Medicine*. <https://doi.org/10.1089/psymed.2023.0052>
- Raison, C.L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B.W., Brown, R.T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R.P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S.M., Hu, X., O'Donnell, K.C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A.D., Bradley, E., Kelly, D.F., Mletzko, T., Nicholas, C.R., Hutson, P.R., Tarpley, G., Utzinger, M., Lench, K., Warchol, K., Gapasin, T., Davis, M.C., Nelson-Douthit, C., Wilson, S., Brown, C., Linton, W., Ross, S., Griffiths, R.R., 2023. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 330, 843–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>
- RANZCP, 2023. Clinical memorandum - therapeutic use of psychedelics [WWW Document]. URL <https://www.ranzcp.org/getmedia/4cfd1fea-171c-43fc-8dab-7b476b3f706c/cm-therapeutic-use-of-psychedelics.pdf> (accessed 7.16.24).
- Reardon, S., 2024. FDA rejects ecstasy as a therapy: what's next for psychedelics? *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-02597-x>
- Reckweg, J.T., van Leeuwen, C.J., Henquet, C., van Amelsvoort, T., Theunissen, E.L., Mason, N.L., Paci, R., Terwey, T.H., Ramaekers, J.G., 2023. A phase 1/2 trial to assess safety and efficacy of a vaporized 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine formulation (GH001) in patients with treatment-resistant depression. *Front Psychiatry* 14, 1133414. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1133414>
- Reiff, C.M., Richman, E.E., Nemeroff, C.B., Carpenter, L.L., Widge, A.S., Rodriguez, C.I., Kalin, N.H., McDonald, W.M., 2020. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *AJP* 177, 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M., Callaway, J.C., Barbanoj, M.J., 2001. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 154, 85–95. <https://doi.org/10.1007/s002130000606>
- Rosenblat, J.D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R.M., Kratiuk, K., Mansur, R.B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M.G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., Di Fonzo, A., Di Fonzo, M., Drzadzewski, P., Dunlop, W., Fiszter, H., Gomes, F.A., Grewal, S., Leon-Carlyle, M., McCallum, M., Mofidi, N., Offman, H., Riva-Cambrin, J., Schmidt, J., Smolkin, M., Quinn, J.M., Zumrova, A., Marlborough, M., McIntyre, R.S., 2024. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

depression: a randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med* 5, 190-200.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005>

- Ross, S., Agrawal, M., Griffiths, R.R., Grob, C., Berger, A., Henningfield, J.E., 2022. Psychedelic-assisted psychotherapy to treat psychiatric and existential distress in life-threatening medical illnesses and palliative care. *Neuropharmacology* 216, 109174. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109174>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Lieb, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S.E., Belsler, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., Schmidt, B.L., 2016. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 30, 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rouaud, A., Calder, A.E., Hasler, G., 2024. Microdosing psychedelics and the risk of cardiac fibrosis and valvulopathy: comparison to known cardiotoxins. *J Psychopharmacol* 38, 217–224. <https://doi.org/10.1177/02698811231225609>
- Rucker, J.J.H., Iliff, J., Nutt, D.J., 2018. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* 142, 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>
- Saraga, D., 2023. Heilende Drogen. *Schweiz Ärztztg.* 104, 10–13. <https://doi.org/10.4414/saez.2023.21450>
- Schimmers, N., Breeksema, J.J., Smith-Apeldoorn, S.Y., Veraart, J., van den Brink, W., Schoevers, R.A., 2022. Psychedelics for the treatment of depression, anxiety, and existential distress in patients with a terminal illness: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* 239, 15–33. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06027-y>
- Schlag, A.K., Aday, J., Salam, I., Neill, J.C., Nutt, D.J., 2022. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *J Psychopharmacol* 36, 258–272. <https://doi.org/10.1177/02698811211069100>
- Schmid, Y., Klaiber, A., 2024. Effekte von Ketanserin, Olanzapin und Lorazepam nach der Verabreichung von Lysergsäurediethylamid (LSD) auf die akute Wirkung von LSD [WWW Document]. Kofam. URL <https://kofam.ch/de/studienportal/nach-klinischen-versuchen-suchen/studie/63994> (accessed 7.17.24).
- Seifritz, P.D. med E., Hättenschwiler, D. med J., Hemmeter, P.D. med D. phil U.M., Bondolfi, P.D. med G., Preisig, P.D. med M., Rennhard, D. med S., Hatzinger, P.D. med M., Walitza, P.D. med D.-P.S., Brühl, P.D. med A.B., Holsboer-Trachsler, P. em D. med E., 2024. Die Behandlung der Angsterkrankungen: Kurzversion. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* 24, 194–199.
- Simonsson, O., Goldberg, S.B., Chambers, R., Osika, W., Simonsson, C., Hendricks, P.S., 2023. Psychedelic use and psychiatric risks. *Psychopharmacology (Berl)*. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06478-5>
- Smith, K.W., Sicignano, D.J., Hernandez, A.V., White, C.M., 2022. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 62, 463–471. <https://doi.org/10.1002/jcph.1995>
- Soares, C., Gonzalo, G., Castelhana, J., Castelo-Branco, M., 2023. The relationship between the default mode network and the theory of mind network as revealed by psychedelics - a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 152, 105325. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105325>
- Stoliker, D., Novelli, L., Vollenweider, F.X., Egan, G.F., Preller, K.H., Razi, A., 2023. Effective connectivity of functionally anticorrelated networks under lysergic acid diethylamide. *Biol Psychiatry* 93, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.07.013>
- Studerus, E., Gamma, A., Komater, M., Vollenweider, F.X., 2012. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One* 7, e30800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800>
- Studerus, E., Vizeli, P., Harder, S., Ley, L., Liechti, M.E., 2021. Prediction of MDMA response in healthy humans: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *J Psychopharmacol* 35, 556–565. <https://doi.org/10.1177/0269881121998322>
- Tagliazucchi, E., Carhart-Harris, R., Leech, R., Nutt, D., Chialvo, D.R., 2014. Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Hum Brain Mapp* 35, 5442–5456. <https://doi.org/10.1002/hbm.22562>

Lignes directrices

Nom de la ligne directrice : Recommandations thérapeutiques suisses relatives à la thérapie psychédélique / Swiss Treatment Recommendations for Psychedelic Therapy (French Version)

Validée par : SSPP

Date : 27.05.2024

Dernière mise à jour : 18.09.2024

- Timmermann, C., Zeifman, R.J., Erritzoe, D., Nutt, D.J., Carhart-Harris, R.L., 2024. Effects of DMT on mental health outcomes in healthy volunteers. *Scientific Reports* 14, 3097. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53363-y>
- van der Meer, P.B., Fuentes, J.J., Kaptein, A.A., Schoones, J.W., de Waal, M.M., Goudriaan, A.E., Kramers, K., Schellekens, A., Somers, M., Bossong, M.G., Batalla, A., 2023. Therapeutic effect of psilocybin in addiction: a systematic review. *Front Psychiatry* 14, 1134454. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1134454>
- Vargas, M.V., Dunlap, L.E., Dong, C., Carter, S.J., Tombari, R.J., Jami, S.A., Cameron, L.P., Patel, S.D., Hennessey, J.J., Saeger, H.N., McCorvy, J.D., Gray, J.A., Tian, L., Olson, D.E., 2023. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science* 379, 700–706. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>
- Villeneuve, N., Prescott, D., 2022. Examining the dark sides of psychedelic therapy. *The Forum Newsletter* 34.
- Villiger, D., 2024. Personal psychedelic experience of psychedelic therapists during training: should it be required, optional, or prohibited? *International Review of Psychiatry*.
- Vizeli, P., Liechti, M.E., 2017. Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *J Psychopharmacol* 31, 576–588. <https://doi.org/10.1177/0269881117691569>
- Vogt, S.B., Ley, L., Erne, L., Straumann, I., Becker, A.M., Klaiber, A., Holze, F., Vandersmissen, A., Mueller, L., Duthaler, U., Rudin, D., Luethi, D., Varghese, N., Eckert, A., Liechti, M.E., 2023. Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Transl Psychiatry* 13, 172. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02477-4>
- Vollenweider, F.X., Kometer, M., 2010. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 11, 642–651. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>
- Vollenweider, F.X., Preller, K.H., 2020. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 21, 611–624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>
- von Rotz, R., Schindowski, E.M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N.M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K.H., Vollenweider, F.X., 2023. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine* 56, 101809. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>
- Weiss, B., Erritzoe, D., Giribaldi, B., Nutt, D.J., Carhart-Harris, R.L., 2023. A critical evaluation of QIDS-SR-16 using data from a trial of psilocybin therapy versus escitalopram treatment for depression. *J Psychopharmacol* 37, 717–732. <https://doi.org/10.1177/02698811231167848>
- Wong, S., Kwan, A.T.H., Teopiz, K.M., Le, G.H., Meshkat, S., Ho, R., d’Andrea, G., Cao, B., Di Vincenzo, J.D., Rosenblat, J.D., McIntyre, R.S., 2024. A comparison between psilocybin and esketamine in treatment-resistant depression using number needed to treat (NNT): a systematic review. *Journal of Affective Disorders* 350, 698–705. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.142>
- Yang, J., Wang, N., Luo, W., Gao, J., 2024. The efficacy and safety of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Psychiatry Research* 339, 116043. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116043>
- Yao, Y., Guo, D., Lu, T.-S., Liu, F.-L., Huang, S.-H., Diao, M.-Q., Li, S.-X., Zhang, X.-J., Kosten, T.R., Shi, J., Bao, Y.-P., Lu, L., Han, Y., 2024. Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research* 335, 115886. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115886>
- Yehuda, R., Lehrner, A., 2023. Psychedelic therapy - a new paradigm of care for mental health. *JAMA* 330, 813–814. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.12900>