



## GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

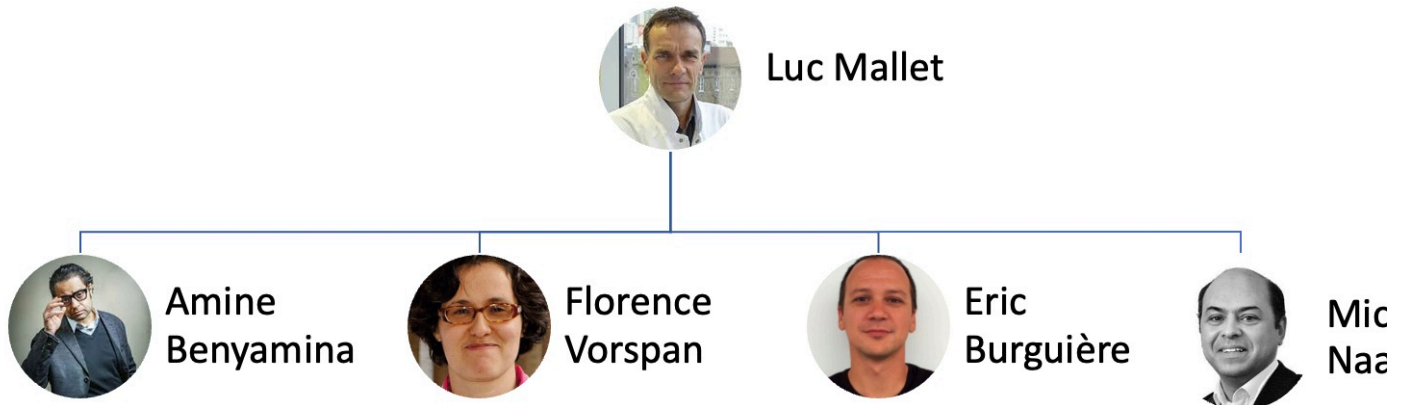
### DELY Isd

[Accueil](#) > [Projets](#) > [ADELY Isd](#)

**Traitement de la dépendance à l'alcool avec l'acide lysergique diéthylamide : approche translationnelle et étude clinique d'efficacité (ADELY).**

#### Le consortium

Luc Mallet  
Florence Vorspan  
Amine Benyamina  
Eric Burguière  
Mickael Naassila



**Contexte scientifique :** La dépendance à l'alcool est un problème de santé publique mondial et constitue l'une des principales raisons d'hospitalisation en France. Depuis le début de la dernière décennie, nous assistons à une renaissance de la médecine psychédélique, intéressant le domaine de l'addiction. Les résultats préliminaires du traitement par l'acide lysergique diéthylamide (LSD) dans la dépendance à l'alcool sont encourageants et doivent être confirmés dans des essais cliniques contrôlés randomisés. Les good manufacturer practice (GMP) pour le LSD seront mises en place à l'échelon européen en 2022, ce qui constitue une opportunité pour conduire de telles études dans un cadre réglementaire adéquat.

**Objectifs :** Notre étude vise à explorer le LSD dans une approche translationnelle des comportements compulsifs dans le modèle d'addiction. Nous évaluerons l'efficacité du LSD dans le modèle d'addiction à l'alcool chez l'animal et l'humain. L'évaluation fonctionnelle du LSD sur la flexibilité comportementale sera testée à l'aide de tâches d'inversion d'apprentissage. Enfin, les effets du LSD sur les circuits et les fonctions neuronales seront étudiés via une cartographie cérébrale de l'activité du LSD.

**Hypothèses de recherche :** Le LSD favorise la plasticité neuronale structurelle et fonctionnelle du cortex préfrontal et des circuits cortico-sous-corticaux, et contrebalance l'hypofrontalité observée lors de l'exposition chronique à l'alcool. - Le LSD favorise le désengagement de la recherche compulsive d'alcool en rétablissant la flexibilité comportementale. - Le LSD perturbe le système de dysrégulation du stress cérébral observé dans la dépendance à

l'alcool - Le LSD favorise la régulation à la baisse des récepteurs 5HT2A, entraînant une diminution des rechutes de consommation d'alcool induites par le stress.

**Méthodes :** Des critères cliniques de dépendance seront utilisés pour évaluer l'efficacité du LSD dans la dépendance à l'alcool (animal et humain). Des tâches d'inversion d'apprentissage, utilisant un système original et innovant, seront utilisées pour évaluer la flexibilité comportementale. La clarification du cerveau et l'immuno-marquage des circuits neuronaux chez la souris et en imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) chez l'homme seront utilisés pour étudier les circuits neuronaux et les fonctions activées par le LSD. Chez l'homme, nous mènerons une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, sur la comparabilité des doses chez 210 patients avec un diagnostic de dépendance active à l'alcool. L'administration d'un placebo actif (niacine 250 mg) ou d'une dose de LSD (100µg ou 300µg) sera effectuée lors d'un séjour de désintoxication alcoolique. La participation durera six semaines dont 4 semaines après la sortie de l'hôpital. Des données recueillies pendant ces 4 semaines seront l'efficacité (délai de rechute, nombre de jours de consommation, nombre de jours de consommation excessive, état de manque) et la tolérance (flash-backs, humeur, effets secondaires physiques), avec une évaluation écologique quotidienne (EMA). L'IRM sera réalisée à la fin d'un séjour de sevrage en milieu hospitalier, avant la prise de traitement. 90 sujets (30 par groupe : niacine/LSD 100µg/LSD 300µg) auront une IRM structurelle du cerveau et tenseur de diffusion (DTI) pour évaluer la connectivité structurelle des régions cortico-sous-corticales. Il sera proposé aux 30 premiers répondants (sans connaître les conditions de traitement) de participer à un deuxième examen IRM. L'objectif est de déterminer les changements liés à l'amélioration de la dépendance et/ou à la modification des paramètres comportementaux (tâches, évaluations écologiques quotidiennes).

**Impact attendu sur la santé publique :** Nous prévoyons de réduire de moitié le taux de rechute habituel dans l'alcool chez les patients atteints de dépendance sévère à l'alcool et ainsi d'observer un taux de rechute de 25 % un mois après la sortie de l'hôpital, ce qui prolongera l'abstinence d'alcool chez nos patients. Nos résultats secondaires comprendront l'évaluation de plusieurs mécanismes associés à l'efficacité du LSD (craving et biais attentionnel pour l'alcool, corrélats en neuro-imagerie) et le recueil des changements phénoménologiques en situation écologique.

**Perspectives :** Les prises de LSD pourraient avoir lieu dans des hôpitaux de jour d'addictologie en fonction de paramètres cliniques (craving, sentiment d'efficacité personnel). Une attention particulière doit être accordée aux changements phénoménologiques qui se produisent pendant la période de rémanence, par exemple en recherchant les changements dans la gamme émotionnelle et sur la conscience du trouble addictif, afin de saisir les principaux paramètres phénoménologiques associés au passage de la consommation compulsive d'alcool à l'abstinence.