



**HAL**  
open science

# La psychothérapie assistée par la MDMA dans la prise en charge du syndrome de stress post-traumatique

B. Fauvel, P. Piolino

► **To cite this version:**

B. Fauvel, P. Piolino. La psychothérapie assistée par la MDMA dans la prise en charge du syndrome de stress post-traumatique. *Psychologie Française*, 2021, 66 (4), pp.345-356. 10.1016/j.psfr.2020.12.003 . hal-04024955

**HAL Id: hal-04024955**

**<https://u-paris.hal.science/hal-04024955>**

Submitted on 5 Jan 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**La psychothérapie assistée par la MDMA dans la prise en charge du syndrome de stress  
post-traumatique.**

*MDMA-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder*

Baptiste FAUVEL\*, maître de conférences. Laboratoire Mémoire Cerveau Cognition (LMC<sup>2</sup>), Institut de Psychologie, Université de Paris, 71 avenue Ed. Vaillant, 92100 Boulogne Billancourt, France. Dépression, ruminations, psychothérapie, contrôle cognitif.

Pascale PIOLINO, professeur des universités. Laboratoire Mémoire Cerveau Cognition (LMC<sup>2</sup>), Institut de Psychologie, Université de Paris, 71 avenue Ed. Vaillant, 92100 Boulogne Billancourt, France. Mémoire autobiographique, self, cognition incarnée, biofeedback.

0630121422, baptiste.fauvel@parisdescartes.fr

**Remerciements**

Nous remercions Thomas Fauvel et Justine Mutlu pour leur relecture et leurs remarques. Nous remercions également les deux *reviewers* anonymes dont les corrections et les commentaires ont permis de grandement améliorer la qualité du manuscrit.

**Résumé** : On estime que le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) reste chronique et sévère pour 25 à 50% des patients malgré une prise en charge psychothérapeutique. La MDMA (« ecstasy ») posséderait des propriétés psychopharmacologiques qui renforcent l’alliance thérapeutique et permettent au patient de travailler sur le contenu traumatique sans être submergé par la peur et l’anxiété. Les résultats d’essais cliniques de phase II confirment que la MDMA améliore efficacement la prise en charge psychothérapeutique des patients atteints de PTSD sans effets secondaires sérieux. Des essais de phases III sont en cours. La *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS) a mis en ligne une proposition de méthode et forme des thérapeutes pour mener des psychothérapies assistées par la MDMA. La *Food and Drug Administration* (FDA) et l’*European Medicines Agency* (EMA) pourraient autoriser cet outil thérapeutique dans les prochaines années.

**Mots clés** : syndrome de stress post-traumatique, MDMA, psychothérapie assistée par la MDMA, alliance thérapeutique, anxiété

**Abstract** : Post-traumatic stress disorder (PTSD) is estimated to remain chronic and severe for 25-50% of patients despite psychotherapeutic treatment. Part of the reasons is that patients with PTSD can have difficulties in establishing a good therapeutical alliance with the therapist. Moreover, they often fail to re-think the content of the trauma without being overwhelmed by negative emotions and tend to rely on avoidance strategies and/or to abandon the therapy. MDMA (« ecstasy ») is a drug classified as an entactogen (*en* « within », *tactus* « touch », and *gen* « produce »), an amphetamine with psychedelic properties that possesses psychopharmacological properties to overcome these issues. Indeed, MDMA triggers the release of oxytocin which favors the establishment of interpersonal relationship

based on kindness and trust. Moreover, MDMA diminishes the activity of the amygdale, allowing patients to work on challenging memories with less fear and anxiety. Finally MDMA may also provide access to meaningful spiritual experiences, release of tensions and a sense of healing on a non-verbal level that are not completely understood. But are viewed as important by patients. Today, there is no evidence that the use of MDMA in a clinical setting has bad neurologic, psychological or cognitive consequences. Results of phase II trials in the United-States and Europe confirm that MDMA favors psychotherapy's outcome without severe adverse effects. Phase III trials are underway. The Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) has published online a method proposal and trains therapists in MDMA-assisted psychotherapy. *Conclusion* : Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) could approve this therapeutic tool in the coming years.

Keywords : Post-traumatic stress disorder, MDMA, MDMA-assisted psychotherapy, therapeutic alliance, anxiety

## **1. Introduction**

Le travail psychothérapeutique auprès de patients souffrant de PTSD est souvent freiné par leurs difficultés à établir une alliance thérapeutique de qualité (Thal & Lommen, 2018) et à repenser le contenu du trauma de manière émotionnellement engagée sans être submergés par la peur et l'anxiété (Foa & Kozak, 1986 ; Thal & Lommen, 2018). Afin de lever ces obstacles, assister la psychothérapie par la  $\pm$ 3,4-Methylenedioxyméthamphétamine (MDMA) pourrait être particulièrement efficace (Johansen & Krebs, 2009). La MDMA stimule le désir et la capacité à établir des relations sociales basées sur la confiance et la bienveillance (Nichols & Oberlender, 1990). Elle réduit également la peur et augmente le sentiment de

bien-être et de sécurité (Harris et al., 2002 ; van Wel et al., 2012 ; Vollenweider et al., 1998 ; Vollenweider et al., 2002). Des essais cliniques récents confirment que la psychothérapie assistée par la MDMA permet de diminuer rapidement et durablement les symptômes de patients atteints de PTSD chroniques résistants aux traitements (Mithoefer et al., 2011 ; Mithoefer et al., 2018 ; Oehen et al., 2013 ; Ot'abora et al., 2018).

Cet article commence par une description du PTSD et de ses enjeux psychothérapeutiques. Il présente ensuite la MDMA et montre en quoi, d'un point de vue théorique, elle pourrait être particulièrement intéressante dans le cadre de la prise en charge du PTSD. Il aborde de manière non-exhaustive des travaux qui permettent d'évaluer les risques associés à l'utilisation de MDMA dans un contexte clinique. Il décrit une méthode proposée par la *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS) pour l'utilisation de la MDMA en psychothérapie du PTSD. Enfin, il fait un point sur les résultats des essais cliniques menés jusqu'à aujourd'hui.

Bien que 7 revues de littérature sur ce thème aient été publiées depuis 2015 (Amoroso, 2015 ; Bahji et al., 2020 ; Feduccia et al., 2018 ; Feduccia & Mithoefer, 2018 ; Morgan, 2020 ; Schenk & Newcombe, 2018 ; Sessa et al., 2019), cet article est le seul, à notre connaissance, à aborder exclusivement cette problématique en langue française dans une revue spécialisée française (mais voir aussi Sueur, 2017 pour une revue de l'ensemble des molécules psychoactives pouvant potentiellement assister une psychothérapie). De plus, il a la particularité de décrire de manière assez détaillée les modalités selon lesquelles la psychothérapie assistée par la MDMA pourrait être exercée si elle était autorisée.

## 2. Le Syndrome de Stress Post-Traumatique (PTSD)

Le PTSD est un trouble lié à des traumatismes et des facteurs de stress. Il peut s'installer suite à l'exposition à un évènement traumatique tels qu'une guerre, une catastrophe naturelle, un abus sexuel, un acte terroriste ou un accident violent. Plus généralement, on définit comme traumatique tout évènement qui confronte la personne à la mort, la peur de mourir ou qui menace son intégrité physique ou celle d'autres personnes. Ces évènements provoquent une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur chez les personnes victimes ou témoins. Selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (DSM-5), les principales catégories de symptômes du PTSD sont la répétition du trauma au travers de pensées intrusives ou de cauchemars, l'évitement de tout ce qui pourrait rappeler le trauma, l'hypervigilance malgré l'absence de danger imminent, et un sentiment persistant d'anxiété et de détresse psychologique (Cremniter & Laurent, 2005). Ces symptômes ont des répercussions souvent majeures sur la vie sociale, familiale et professionnelle du patient (Cremniter & Laurent, 2005) et sont associés à une augmentation significative du risque suicidaire (Ducrocq, 2009).

En 2003, des études de santé mentale ont estimé que 30,2% de la population française a été un jour ou l'autre confronté à un évènement traumatique et que 1,9% de la population européenne présente un PTSD chronique (Ducrocq, 2009).

La psychothérapie, et particulièrement les techniques d'exposition centrées sur le trauma comme la thérapie cognitivo-comportemental (TCC) ou *l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR), est un traitement efficace du PTSD (Benedek et al., 2009 ; Bradley et al., 2005 ; Cloitre, 2009 ; Yehuda et al., 2015). Il semblerait que repenser intentionnellement au trauma de manière répétée dans un environnement rassurant et en l'absence de danger

induit une extinction des réponses émotionnelles (Foa, 2011) et une diminution significative des symptômes anxieux (Bradley et al., 2005 ; Schnurr et al., 2007). Malheureusement, même avec cette prise en charge, le PTSD reste sévère et chronique pour 25 à 50% des patients (Thal & Lommen, 2018 ; Vermetten & Yehuda, 2020). Un des obstacles est le taux important d'abandon de la thérapie (i.e. environ 30% ; Cloitre, 2009). Il pourrait s'expliquer par l'effet délétère du trauma sur la capacité des patients à établir des relations interpersonnelles de confiance, et donc, une alliance thérapeutique de qualité avec le professionnel de santé (Thal & Lommen, 2018). Un autre obstacle est l'étroitesse de la « zone d'éveil optimale », c'est-à-dire l'espace où le patient peut rester émotionnellement engagé sans pour autant être submergé lorsqu'il repense à l'épisode traumatisant. Il est à mettre en lien avec les symptômes d'évitement et d'hypervigilance des patients atteints de PTSD (Foa & Kozak, 1986 ; Thal & Lommen, 2018).

Ainsi, il serait intéressant de développer de nouvelles stratégies afin de rendre l'exposition plus facile et efficace pour les patients et ainsi améliorer les effets de la psychothérapie (Johansen & Krebs, 2009). Dans ce contexte, la réintroduction récente d'une molécule psychoactive, la MDMA, semble particulièrement prometteuse (Sessa et al., 2019 ; Sueur, 2017 ; Thal & Lommen, 2018 ; Vermetten & Yehuda, 2020).

### **3. Neuropsychopharmacologie de la MDMA**

La MDMA a été synthétisée pour la première fois par le laboratoire Merck en 1898 (Shulgin, 1986). Alexander Shulgin et David Nichols publient une première description de ses effets chez l'humain en 1978 (Shulgin & Nichols, 1978). Ils indiquent « un état modifié de conscience facilement contrôlable avec des connotations émotionnelles et sensuelles » et la

classent parmi les « entactogènes » (i.e. qui stimulent la capacité d'empathie et le désir de rentrer en relation avec autrui ; Nichols & Oberlender, 1990). D'autres descriptions font état d'une amélioration de l'humeur et du bien-être, d'une sensation de plaisir corporel, d'une relaxation physique et mentale, d'une augmentation de l'amour et de la compassion envers autrui et soi-même, de légers changements dans les perceptions visuelle, auditive et tactile, et d'un fort effet anxiolytique (Harris et al., 2002 ; van Wel et al., 2012 ; Vollenweider et al., 1998 ; Vollenweider et al., 2002). La phénoménologie de l'expérience sous MDMA est donc plus complexe et plus riche que le simple effet stimulant d'une amphétamine, car elle possède des propriétés semblables aux substances psychédéliques comme l'acide lysergique diéthylamide (LSD ; Holze et al., 2019). Ces effets atteignent généralement leur maximum 2 heures après l'administration et durent en moyenne entre 3 à 6 heures (Mithoefer et al., 2011 ; Thal & Lommen, 2018). Comparé au placebo, les volontaires rapportent aimer significativement les effets de la MDMA (Harris et al., 2002 ; Holze et al., 2019).

La MDMA agit principalement comme un libérateur de sérotonine, de noradrénaline, de dopamine et d'ocytocine (Sessa et al., 2019 ; Verrico, Miller & Madras, 2007). L'activation des récepteurs sérotoninergiques est responsable de la diminution des sensations de peur, d'anxiété et de tristesse et de l'augmentation du niveau de confiance en soi (Bershad, Miller, Baggott & de Wit, 2016; Liechti et al., 2000). L'augmentation des niveaux de dopamine et de noradrénaline élève le niveau d'éveil (Hysek et al., 2011 ; Rothman et al., 2001) tout en procurant un état de relaxation (Giovannitti, Thoms, & Crawford, 2015 ; Sessa et al., 2019). Enfin, la libération d'ocytocine diminue l'anxiété sociale et augmente l'empathie et la confiance envers autrui (Dumont et al., 2009 ; Sessa et al., 2019).

En 1976, le psychologue Leo Zeff fait découvrir la MDMA à des centaines de psychothérapeutes qui vont l'étudier et l'utiliser sur des milliers de patients aux États-Unis et en Europe (Stolaroff, 2004). Ce n'est qu'après que sa consommation se répandit dans le milieu festif sous le nom d'« ecstasy » et que la *Drug Enforcement Administration* (DEA) la classa *schedule 1* en 1985 (Sessa et al., 2019), avec comme effet l'arrêt des recherches scientifiques à son sujet chez l'humain (Nutt, King & Nichols, 2013). Les résultats publiés à l'époque suggéraient pourtant que la MDMA pouvait être une alliée utile dans la prise en charge thérapeutique de différents troubles psychologiques, notamment le PTSD (Nutt, 2019).

#### **4. Fondements théoriques des bénéfices de la MDMA dans la prise en charge psychothérapeutique du PTSD**

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer comment la MDMA aide à la prise en charge psychothérapeutique du PTSD.

Le premier mécanisme concerne la libération d'ocytocine et le fait que la MDMA augmente le sentiment de proximité et de confiance envers les autres (Johansen & Krebs, 2009 ; Thompson et al., 2007). Les personnes souffrant d'un PTSD peinent souvent à établir des relations interpersonnelles basées sur la confiance (Doukas, D'Andrea, Doran & Pole, 2014 ; Thal & Lommen, 2018) et se décrivent comme ayant le sentiment d'être émotionnellement déconnectées et incapables de tirer profit de la présence bienveillante d'autrui (Charuvastra & Cloitre, 2008). Ces particularités nuisent fortement à la qualité de l'alliance thérapeutique avec le professionnel de santé et expliquent une part significative de l'échec de la psychothérapie (Charuvastra & Cloitre, 2008 ; Cloitre, 2009). Avec cette augmentation

transitoire du niveau d'ocytocine chez le patient, des sentiments de confiance et de proximité particulièrement forts peuvent être vécus envers le thérapeute lors de l'expérience sous MDMA. L'alliance thérapeutique en est renforcée sur le long-terme avec comme conséquence l'amélioration des effets de la psychothérapie sur le PTSD (Johansen & Krebs, 2009).

Le deuxième mécanisme concerne le rôle inhibiteur du cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) sur l'amygdale dans les processus de régulation et d'extinction de la peur (Johansen & Krebs, 2009). Il a été montré que des patients atteints de PTSD présentent une augmentation de l'activité neuronale de l'amygdale (Hendler et al., 2003 ; Liberzon et al., 1999 ; Pissiota et al., 2002 ; Rauch, Shin & Phelps, 2006) et une diminution dans le vmPFC (Bremner et al., 1999a ; Bremner et al., 1999b ; Lanius et al., 2001 ; Lindauer et al., 2004 ; Rauch et al., 2006 ; Shin et al., 2004) lorsqu'ils sont confrontés à un stimulus qui évoque le trauma. La MDMA, à l'inverse, augmente l'activité neuronale du vmPFC, diminue celle de l'amygdale (Carhart-Harris et al., 2015 ; Gamma et al., 2000) et fait percevoir les souvenirs désagréables comme moins négatifs et pénibles (Carhart-Harris et al., 2014). Un des obstacles à la psychothérapie du PTSD est l'étroitesse de la zone d'éveil optimale, c'est à dire l'espace où le patient peut repenser à ses souvenirs traumatisants sans être submergé par la peur et l'anxiété. La MDMA, en diminuant l'activité de l'amygdale, pourrait réduire l'évitement émotionnel et favoriser l'engagement du patient dans une ré-exploration supportable de ses souvenirs traumatiques lors des séances de psychothérapie (Johansen & Krebs, 2009).

En plus de ces deux mécanismes, la MDMA entraîne la libération de dopamine (Sessa et al., 2019 ; Verrico et al., 2007), de noradrénaline et de cortisol (Green et al., 2003 ; Johansen &

Krebs, 2009), toutes trois connues pour favoriser l'extinction de la peur (De Quervain et al., 2011 ; Myers & Davis, 2007). Dans le cadre théorique des thérapies d'exposition, certains auteurs y voient un argument purement physiologique pour expliquer en quoi les séances de psychothérapies assistées par la MDMA seraient particulièrement efficaces pour diminuer les symptômes du PTSD (Thal & Lommen, 2018).

Enfin, à certains moments de l'expérience, la MDMA peut permettre de ressentir de l'empathie, de l'amour et une profonde gratitude. Ces sentiments peuvent aider à la prise de conscience que le trauma fait partie du passé et que l'instant présent est sans danger et réconfortant (Mithoefer, 2013). Enfin, à l'instar des substances psychédéliques comme le LSD ou la psilocybine, la MDMA peut mener à des expériences spirituelles et transpersonnelles, des relâchements de tensions corporelles et des sensations de guérison qui ne sont pas complètement comprises, mais considérés comme importantes pour beaucoup de patients (Mithoefer, 2013).

Ainsi, la MDMA posséderait une combinaison d'effets psychopharmacologiques particulièrement intéressante dans le cadre des psychothérapies du PTSD, notamment car elle aiderait le patient à accéder au souvenir traumatique et à ressentir les émotions associées tout en se sentant en sécurité et capable de garder le contrôle (Johansen & Krebs, 2009 ; Sessa et al., 2019 ; Thal & Lommen, 2018 ; Vermetten & Yehuda, 2020).

## **5. Les risques associés à l'utilisation de MDMA en psychothérapie**

On estime que la dose létale médiane (i.e. LD50, la dose qui provoque le décès de 50% des individus) de MDMA chez l'humain est de 10-20mg/kg (Shulgin, 1986). La quantité de MDMA utilisée dans un contexte clinique est généralement de 125mg soit environ 1.7mg/kg pour

une personne de 70kg. A cette dose, les possibles effets indésirables rapportés sont des difficultés de concentration, une accélération du cours de la pensée, une incapacité à prendre des décisions, une dysphorie et une élévation transitoire de l'anxiété (Vollenweider et al., 2002). On peut aussi noter une crispation de la mâchoire et un bruxisme, des douleurs musculaires, des maux de tête, des vertiges, de la fatigue, une sécheresse buccale, une perturbation de l'équilibre et une diminution de l'appétit (Baylen & Rosenberg, 2006 ; Mithoefer et al., 2011). On relève également une augmentation de la pression artérielle, du rythme cardiaque et de la température corporelle qui reste sans danger chez un sujet en bonne santé (Harris et al., 2002 ; Vizeli & Liechti, 2017). Néanmoins, la plupart de ces effets secondaires sont rares, vécus comme supportables et disparaissent une fois la substance métabolisée (Sessa et al., 2019).

A moyen-terme, certains individus peuvent ressentir une baisse d'humeur, de l'irritabilité et des déficits attentionnels les jours qui suivent l'administration de MDMA (Liechti, Gamma & Vollenweider, 2001 ; Vollenweider et al., 1998). En revanche, les cas d'épisodes psychotiques qui sont parfois observés dans les services d'urgences suite à une prise d'ecstasy (très souvent associée à d'autres substances ; Rogers et al., 2009) n'ont jusqu'à aujourd'hui jamais été observés dans un contexte contrôlé ou clinique (MAPS, *MDMA investigator's brochure*).

Au sujet de la neurotoxicité, des études menées chez l'animal non humain ont montré une diminution significative des taux de marqueurs sérotoninergiques après l'injection de MDMA à hautes doses (e.g. 10 mg/kg), mais pas à doses plus faibles (e.g. 5 mg/kg; Insel et al., 1989 ; Stone, Merchant, Hanson & Gibb, 1987). Chez l'humain, une forte consommation d'ecstasy a également été associée à des taux plus faibles de marqueurs sérotoninergiques, de moins

bonnes performances cognitives et un niveau de dépression plus élevé (Parrott, 2013). Cependant, ces effets sont moins évidents dans le cas de consommation modérée (e.g. moins de 100 pilules au cours de leur vie au moment de l'étude ; Halpern et al., 2004 ; Halpern et al., 2011 ; Mueller et al., 2016) ou quand le groupe contrôle est bien apparié en termes de consommation d'autres substances (Bedi & Redman, 2008 ; Hanson & Luciana, 2010 ; Hoshi et al., 2007 ; Roiser, Rogers & Sahakian, 2007).

Enfin, la MDMA est une substance à risque d'abus (Parrott, 2005 ; Schenk, 2011 ; Trigo et al., 2006) et la question d'un risque de mésusage après en avoir reçu dans un contexte clinique se pose. Dans les essais cliniques ayant abordé cette question lors du suivi à long-terme, 8 patients sur 92 ( 8.7%) ont rapporté en avoir utilisé illégalement 1,3 fois en moyenne au cours de l'année qui a suivi la dernière prise thérapeutique. Six de ces 8 participants avaient déjà pris de la MDMA avant l'étude. Les 8 participants ont dit en avoir repris dans une tentative de reproduire l'expérience thérapeutique et aucun n'a exprimé le désir de recommencer (MAPS, *MDMA investigator's brochure*). Néanmoins, dans les futurs essais, une attention particulière devrait être portée à l'usage illégal de MDMA des patients qui en auraient reçu dans un contexte clinique.

Pour conclure cette partie, les études discutées ci-dessus ne suggèrent pas qu'une consommation récréative d'ecstasy soit sans conséquence, mais soulignent que les paradigmes orientés vers les usages abusifs et/ou récréatifs ne sont pas valides pour établir les risques de l'utilisation de MDMA dans un contexte clinique (Cole & Sumnall, 2003 ; Krebs & Johansen, 2013 ; Sessa et al., 2019 ; Thal & Lommen, 2018). Avec un produit de qualité pharmaceutique, à dose clinique et dans un environnement contrôlé, les données disponibles dans la littérature suggèrent que les effets secondaires à l'administration de

MDMA sont supportables, transitoires, et que l'expérience est vécue comme agréable pour une très grande majorité des participants. Au 1er octobre 2018, 1570 individus avaient participé aux essais cliniques autorisés par la *Food and Drug Administration* (FDA) et avaient donc reçu de la MDMA dans un environnement contrôlé, parfois à plusieurs reprises. Sur l'ensemble de ces administrations, seul un effet secondaire sérieux a été rencontré (i.e. une arythmie cardiaque), mais aucun dommage persistant (MAPS, *MDMA investigator's brochure*). Il convient de préciser que les participants qui souffrent ou qui ont souffert d'un trouble psychotique, d'un trouble bipolaire de type 1 ou qui présentent actuellement un trouble de la personnalité limite, d'abus de substances illégales au cours des 60 derniers jours, ou alimentaire avec vomissements provoqués sont exclus des protocoles qui impliquent de la MDMA (Mithoefer et al., 2019). Les problèmes médicaux importants, les troubles cardio- et cérébro-vasculaires, la grossesse ou l'allaitement et peser en dessous de 48kg constituent aussi des critères d'exclusion (Mithoefer et al., 2019). Compte tenu des comorbidités fréquemment observées dans le PTSD, ces critères d'exclusion apparaissent assez contraignants et pourraient empêcher certains patients, notamment ceux souffrant d'un PTSD sévère, de bénéficier d'une psychothérapie assistée par la MDMA. En effet, sur les 353 patients évalués pour être recrutés dans un des 4 essais cliniques de phase II menés jusqu'à aujourd'hui (cf. 7. Les résultats des essais cliniques de phase II), 49,6% ont dû être exclus car ils ne répondaient pas au critères d'inclusion et 14,4% ont refusé le traitement (Mithoefer et al., 2011 ; Mithoefer et al., 2018 ; Oehen et al., 2013 ; Ot'alora et al., 2018).

## **6. Comment est conduite une psychothérapie assistée par la MDMA ?**

La description détaillée d'une proposition de méthode pour mener des psychothérapies assistée par la MDMA dans le traitement du PTSD est disponible sur le site internet de la MAPS (<https://maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assisted-psychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd>; Mithoefer, 2013). Le processus thérapeutique complet comprend généralement 15 sessions en tout avec seulement deux à trois sessions qui comportent de la MDMA. Les autres sessions servent à la préparation et à l'intégration. Les séances de préparation permettent d'informer et de mettre en confiance le patient. Les séances d'intégration, elles, sont indispensables pour soutenir le patient dans le traitement du matériel qui a émergé et dans l'application des *insights* (i.e. intuitions et/ou révélations survenues au cours de l'expérience) à la vie quotidienne. Les sessions avec de la MDMA sont espacées de 2 à 6 semaines et chacune dure entre 6 et 8 heures, alternant entre des périodes d'introspection et des moments de communication (généralement quand l'effet de la MDMA commence à s'estomper). Il est admis que c'est l'interaction entre la molécule, l'environnement thérapeutique et l'état d'esprit du patient et des thérapeutes qui déterminent l'effet thérapeutique (Mithoefer, 2013 ; Thal & Lommen, 2018). La pièce où se déroule la séance doit apparaître comme confortable, mais cependant dotée des appareils de mesures physiologiques (tension et température) et de réanimations cardiaques basiques (Mithoefer, 2013 ; Mithoefer, Grob, & Brewerton, 2016). Les sessions sont généralement conduites par une dyade de thérapeutes, composée le plus souvent d'un homme et d'une femme, dont l'état d'esprit doit être bienveillant et empathique. La pratique proposée dans le manuel de traitement de la MAPS est principalement non-directive et guidée par le patient (Mithoefer, 2013). Ce dernier est en position couchée, souvent avec un bandeau sur les yeux, et une musique soigneusement sélectionnée est diffusée dans un casque audio de haute qualité. Le patient est encouragé à lâcher prise et à se livrer entièrement à

l'expérience (Mithoefer, 2013). Si les contenus du trauma n'émergent pas spontanément, les thérapeutes peuvent encourager délicatement le patient à aller les explorer. Bien qu'apparaissant différent des traitements conventionnels, la thérapie assistée par la MDMA inclut de nombreux éléments communs avec les autres types de psychothérapie et les thérapeutes formés à cette méthode sont encouragés à inclure des interventions thérapeutiques basées sur leur propre formation, expériences et appréciations (Mithoefer, 2013).

## **7. Les résultats des essais cliniques de phase II**

A l'heure actuelle, 4 essais de phases II<sup>1</sup>, randomisés en double aveugles et contrôlés par un placebo ont été publiés pour évaluer l'efficacité des psychothérapies assistées par la MDMA dans le traitement du PTSD (Mithoefer et al., 2011 ; Mithoefer et al., 2018 ; Oehen et al., 2013 ; Ot'abora et al., 2018). Une méta-analyse de ces essais a permis de regrouper les données de 105 patients souffrant de PTSD modérés à sévères de causes variées et résistant aux traitements depuis 17,9 ans en moyenne (Mithoefer et al., 2019). Elle montre une réduction des symptômes significativement plus importante après les séances assistées par la MDMA comparées au placebo ( $p < 0.0001$  ;  $d = 0.8^2$  ; Mithoefer et al., 2019). Un suivi réalisé à 12 mois après le traitement a montré que deux tiers des patients ne remplissent plus les critères diagnostics du PTSD (Emerson et al., 2016 ; Gorman et al., 2020; Jerome et al., 2020) et que l'ensemble montre, en moyenne, une amélioration psychologique générale

---

<sup>1</sup>Dans un essai clinique, la phase I correspond à la première administration d'une molécule chez l'homme pour en déterminer la dose optimale et le profil de toxicité. La phase II a pour objectif de confirmer l'activité clinique de la molécule, et la phase III à la comparer à un traitement standard déjà validé.

<sup>2</sup> Le  $d$  de Cohen est une mesure de taille d'effet, un  $d$  égal ou supérieur à 0.8 est considéré comme « fort ».

significative telle que mesurée par l'inventaire de croissance post-traumatique<sup>3</sup> (Gorman et al., 2020 ; Tedeschi & Calhoun, 1996). Une autre méta-analyse a comparé les données de deux essais portant sur la thérapie assistée par la MDMA avec celles de 13 études sur la thérapie d'exposition dans le traitement du PTSD (Amoroso & Workman, 2016). Elle montre que la thérapie assistée par la MDMA entraîne une réduction des symptômes du PTSD plus importante ( $g^4=1,17$  vs. 1,08) et un taux d'abandon plus faible (12.7% vs. 27%) que la thérapie d'exposition (Amoroso & Workman, 2016). Enfin, un article a comparé les résultats des essais cliniques de phases II menés sur la psychothérapie assistée par la MDMA dans la prise en charge du PTSD avec ceux des essais cliniques de deux médicaments antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (i.e. paroxétine et sertraline ; Feduccia et al., 2019). Les résultats montrent que la psychothérapie assistée par la MDMA a plus d'efficacité (en termes de réduction de symptômes à court et à long-terme), une meilleure observance, moins d'effets secondaires et moins de risques (en termes de mésusage et de surdosage) que les antidépresseurs (Feduccia et al., 2019).

Sur la base de ces résultats, la FDA et l' *European Medicines Agency* (EMA) ont autorisé la réalisation de deux essais de phase III multi-centriques. Si les résultats de ces essais sont concluants, la thérapie assistée par la MDMA pour le PTSD pourrait devenir un traitement autorisé dans les prochaines années (Sessa et al., 2019). La MAPS a proposé un modèle de soins dans lequel la psychothérapie assistée par la MDMA serait faite dans des cliniques possédant au minimum les capacités suivantes (Emerson, 2016) :

- Un médecin présent sur site à chaque administration de MDMA

---

<sup>3</sup> L'inventaire de croissance post-traumatique est une mesure des conséquences perçues comme positives suite à un événement traumatique. Il comprend 5 sous-scores : (i) les ressources personnelles, (ii) le développement spirituel, (iii) les relations interpersonnelles, (iv) l'appréciation de la vie et (v) les perspectives de vie (Tedeschi & Calhoun, 1996).

<sup>4</sup> Le  $g$  de Hedges est une mesure de la taille d'effet, un  $g$  égal ou supérieur à 0.8 est considéré comme « fort ».

- Des médecins et des psychologues détenant le titre de psychothérapeute et ayant suivi la formation et obtenu la certification pour utiliser la MDMA dans leur pratique
- Du personnel formé (e.g. infirmiers) sous la supervision directe des psychothérapeutes afin de les assister lors des séances sous MDMA
- Des tests de grossesse à faire réaliser aux patientes avant chaque administration de MDMA
- Des chambres d'hospitalisation permettant une surveillance continue du patient après qu'il ait effectué la séance sous MDMA
- Des installations adaptées pour stocker la MDMA

## **8. Conclusion**

Cet article présente des arguments qui suggèrent que la MDMA peut assister les psychothérapies dans le traitement du PTSD. Les patients atteints de PTSD présentent parfois des difficultés à établir des relations basées sur la confiance. On observe également chez eux une suractivité du système nerveux autonome à l'origine des symptômes d'hypervigilance et des comportements d'évitement. Ces particularités gênent l'établissement d'une alliance thérapeutique de qualité et empêchent le patient de revisiter le contenu du trauma sans être submergé par la peur et l'anxiété. La MDMA, en libérant de l'ocytocine, contribue à l'établissement d'une relation de confiance et de bienveillance avec le thérapeute. De plus, la diminution de l'activité de l'amygdale que provoque cette substance permet au patient de repenser le contenu du trauma et de ressentir les émotions associées sans le sentiment de menace imminente. Enfin, la phénoménologie de l'état provoqué par la MDMA inclut de forts sentiments d'amour, de compassion, de gratitude et

de plaisir qui contribuent aussi au processus de guérison. La consommation fréquente de hautes doses de MDMA pourrait avoir des conséquences neuronales et psychologiques négatives. Néanmoins, ceci ne semble pas être le cas à des doses cliniques administrées dans un contexte thérapeutique et la FDA a jugé le *ratio* bénéfices/risques comme suffisamment acceptable pour autoriser des essais cliniques de phase II. Les résultats de ces essais ont montré que la psychothérapie assistée par la MDMA permet d'améliorer la qualité de vie et les symptômes du PTSD des patients rapidement et jusqu'à 6 ans (dernière date de suivi des patients ; Emerson et al., 2016 ; Groman et al., 2020 ; Jerome et al., 2020 ; Mithoefer et al., 2013) sans effet secondaire négatif sérieux. A ce jour, deux essais multi-centriques de phase III sont en cours ainsi qu'un essai clinique de phase I où la psychothérapie est réalisée en couple (i.e. un patient souffrant de PTSD est accompagné de son conjoint, de son frère, de sa sœur, d'un parent ou d'un ami proche. Seul le patient est atteint de PTSD, mais les deux membres du couple reçoivent de la MDMA ; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02876172?term=mdma+conjoint&cond=Ptsd&draw=2&rank=1>).

D'autres pathologies que le PTSD pourraient bénéficier des propriétés psychopharmacologiques de la MDMA pour leurs prises en charges thérapeutiques. Un essai clinique a montré des résultats prometteurs sur l'intérêt psychothérapeutique de la MDMA dans la prise en charge de l'anxiété sociale chez des patients adultes atteints de troubles autistiques (Danforth et al., 2018). Deux autres essais cliniques sont actuellement en cours dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance (i.e. *Bristol-Imperial MDMA for Alcoholism* ; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158778>) et de l'anxiété liée à l'atteinte d'une maladie mortelle (MAPS ; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427568>). Enfin, d'autres essais sont à l'étude pour la prise en charge de variétés de troubles

psychologiques liés à des abus ou des négligences émotionnelles durant l'enfance (Sessa et al., 2019).

**Conflit d'intérêt** : aucun

## **Bigliographie**

Amoroso, T. (2015). The Psychopharmacology of  $\pm$ 3,4 Methylendioxyamfetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, 47(5), 337–344. <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1094156>

Amoroso, T., & Workman, M. (2016). Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 595–600. <https://doi.org/10.1177/0269881116642542>

Bahji, A., Forsyth, A., Groll, D., & Hawken, E. R. (2020). Efficacy of 3,4-methylendioxyamfetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 96). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109735>

Baylen, C. A., & Rosenberg, H. (2006). A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. *Addiction*, 101(7), 933–947. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01423.x>

Bedi, G., & Redman, J. (2008). Ecstasy use and higher-level cognitive functions: Weak effects of ecstasy after control for potential confounds. *Psychological Medicine*, 38(9), 1319–1330. <https://doi.org/10.1017/S0033291708002730>

Benedek, D. M., Friedman, M. J., Zatzick, D., & Ursano, R. J. (2009). Guideline Watch (March 2009): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. *Focus*, 7(2), 204–213. <https://doi.org/10.1176/foc.7.2.foc204>

Bershad, A. K., Miller, M. A., Baggott, M. J., & de Wit, H. (2016). The effects of MDMA on socio-emotional processing: Does MDMA differ from other stimulants? *Journal of*

*Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1248–1258.

<https://doi.org/10.1177/0269881116663120>

- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 214–227. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.214>
- Bremner, J. D., Narayan, M., Staib, L. H., Southwick, S. M., McGlashan, T., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1787–1795. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1787>
- Bremner, J. D., Staib, L. H., Kaloupek, D., Southwick, S. M., Soufer, R., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: A positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 45(7), 806–816. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00297-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00297-2)
- Carhart-Harris, R. L., Wall, M. B., Erritzoe, D., Kaelen, M., Ferguson, B., De Meer, I., Tanner, M., Bloomfield, M., Williams, T. M., Bolstridge, M., Stewart, L., Morgan, C. J., Newbould, R. D., Feilding, A., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2014). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(4), 527–540. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001405>
- Carhart-Harris, Robin L., Murphy, K., Leech, R., Erritzoe, D., Wall, M. B., Ferguson, B., Williams, L. T. J., Roseman, L., Brugger, S., De Meer, I., Tanner, M., Tyacke, R., Wolff, K., Sethi, A., Bloomfield, M. A. P., Williams, T. M., Bolstridge, M., Stewart, L., Morgan, C., ... Nutt, D. J. (2015). The effects of acutely administered 3,4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity. *Biological Psychiatry*, 78(8), 554–562. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.015>
- Charuvastra, A., & Cloitre, M. (2008). Social Bonds and Posttraumatic Stress Disorder. *Annual Review of Psychology*, 59(1), 301–328. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085650>
- Cloitre, M. (2009). Effective Psychotherapies for Posttraumatic Stress Disorder: A Review and Critique. *CNS Spectrums*, 14(1).
- Cole, J. C., & Sumnall, H. R. (2003). Altered states: The clinical effects of Ecstasy. *Pharmacology and Therapeutics*, 98(1), 35–58. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00003-2](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00003-2)

- Cremniter, D., & Laurent, A. (2005). Post-traumatic stress disorders: Clinical and therapeutic aspects. *EMC - Toxicologie-Pathologie*, 2(4), 178–184.  
<https://doi.org/10.1016/j.emctp.2005.07.001>
- Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. F., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A. (2018). Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology* 235, 3137–3148. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5010-9>
- De Quervain, D. J. F., Bentz, D., Michael, T., Bolt, O. C., Wiederhold, B. K., Margraf, J., & Wilhelm, F. H. (2011). Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(16), 6621–6625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018214108>
- Doukas, A., D'Andrea, W., Doran, J., & Pole, N. (2014). Psychophysiological Predictors of Working Alliance Among Treatment-Seeking Women With Complex Trauma Exposure. *Journal of Traumatic Stress*, 27(6), 672–679.  
<https://doi.org/10.1002/jts.21968>
- Ducrocq, F. (2009). Le psychotrauma en chiffres. *Traumapsy.Com*, 9(4), 199–200.  
[http://traumapsy.com/IMG/pdf/S\\_T2009-199-200\\_Ducrocq.pdf](http://traumapsy.com/IMG/pdf/S_T2009-199-200_Ducrocq.pdf)
- Dumont, G. J. H., Sweep, F. C. G. J., van der Steen, R., Hermsen, R., Donders, A. R. T., Touw, D. J., van Gerven, J. M. A., Buitelaar, J. K., & Verkes, R. J. (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social Neuroscience*, 4(4), 359–366. <https://doi.org/10.1080/17470910802649470>
- Emerson, A., Yazar-Klosinski, B., Feduccia, A. A., Jerome, I., & Doblin, R. (2016). Treating PTSD with MDMA-assisted psychotherapy: Product development status and proposed design for phase 3 clinical trials. *MAPS Bulletin Annual Report*, 26(3), 26–29.
- Foa, E. B. (2011). Prolonged exposure therapy: Past, present, and future. *Depression and Anxiety*, 28(12), 1043–1047. <https://doi.org/10.1002/da.20907>
- Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional Processing of Fear. Exposure to Corrective Information. *Psychological Bulletin*, 99(1), 20–35. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.99.1.20>
- Feduccia, A. A., Holland, J., & Mithoefer, M. C. (2018). Progress and promise for the MDMA drug development program. *Psychopharmacology*, 235(2), 561–571.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-017-4779-2>
- Feduccia, A. A., & Mithoefer, M. C. (2018). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Progress in*

*Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84(March), 221–228.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.003>

- Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H215O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 388–395. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00130-5)
- Giovannitti, J. A., Thoms, S. M., & Crawford, J. J. (2015). Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesthesia Progress*, 62(1), 31–38. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.31>
- Gorman, I., Belser, A. B., Jerome, L., Hennigan, C., Shechet, B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Feduccia, A. A. (2020). Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 33(2), 161–170. <https://doi.org/10.1002/jts.22479>
- Green, A. R., Mehan, A. O., Elliott, J. M., O’Shea, E., & Colado, M. I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”). *Pharmacological Reviews*, 55(3), 463–508. <https://doi.org/10.1124/pr.55.3.3>
- Halpern, J. H., Pope, H. G., Sherwood, A. R., Barry, S., Hudson, J. I., & Yurgelun-Todd, D. (2004). Residual neuropsychological effects of illicit 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in individuals with minimal exposure to other drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(2), 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.02.008>
- Halpern, J. H., Sherwood, A. R., Hudson, J. I., Gruber, S., Kozin, D., & Pope, H. G. (2011). Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs. *Addiction*, 106(4), 777–786. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03252.x>
- Hanson, K. L., & Luciana, M. (2010). Neurocognitive impairments in MDMA and other drug users: MDMA alone may not be a cognitive risk factor. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 337–349. <https://doi.org/10.1080/13803390903042361>
- Harris, D. S., Baggott, M., Mendelson, J. H., Mendelson, J. E., & Jones, R. T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology*, 162(4), 396–405. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1131-1>

- Hendler, T., Rotshtein, P., Yeshurun, Y., Weizmann, T., Kahn, I., Ben-Bashat, D., Malach, R., & Bleich, A. (2003). Sensing the invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. *NeuroImage, 19*(3), 587–600. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00141-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00141-1)
- 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>
- Hoshi, R., Mullins, K., Boundy, C., Brignell, C., Piccini, P., & Curran, H. V. (2007). Neurocognitive function in current and ex-users of ecstasy in comparison to both matched polydrug-using controls and drug-naïve controls. *Psychopharmacology, 194*(3), 371–379. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0837-5>
- Hysek, C. M., Simmler, L. D., Ineichen, M., Grouzmann, E., Hoener, M. C., Brenneisen, R., Huwyler, J., & Liechti, M. E. (2011). The Norepinephrine Transporter Inhibitor Reboxetine Reduces Stimulant Effects of MDMA (“Ecstasy”) in Humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 90*(2), 246–255. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.78>
- Insel, T. R., Battaglia, G., Johannessen, J. N., Marra, S., & De Souza, E. B. (1989). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”) selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 249*(3), 713–720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2471824>
- Jerome, L., Feduccia, A. A., Wang, J. B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2020). Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology, 237*(8), 2485–2497. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05548-2>
- Johansen, P., & Krebs, T. S. (2009). How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *Journal of Psychopharmacology, 23*(4), 389–391. <https://doi.org/10.1177/0269881109102787>
- Krebs, T. S., & Johansen, P.-Ø. (2013). Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS ONE, 8*(8), e63972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M. A., Neufeld, R. W., Gati, J. S., & Menon, R. S. (2001). Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: A functional MRI investigation. *American Journal of Psychiatry, 158*(11), 1920–1922. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1920>
- Liberzon, I., Taylor, S. F., Amdur, R., Jung, T. D., Chamberlain, K. R., Minoshima, S., Koeppe, R. A., & Fig, L. M. (1999). Brain activation in PTSD in response to trauma-related

stimuli. *Biological Psychiatry*, 45(7), 817–826. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00246-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00246-7)

Liechti, M. E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2001). Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology*, 154(2), 161–168. <https://doi.org/10.1007/s002130000648>

Liechti, Matthias E., Saur, M. R., Gamma, A., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2000). Psychological and physiological effects of MDMA ('Ecstasy') after pretreatment with the 5-HT<sub>2</sub> antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 396–404. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00126-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00126-3)

Lindauer, R. J. L., Booij, J., Habraken, J. B. A., Uylings, H. B. M., Olff, M., Carlier, I. V. E., Den Heeten, G. J., Van Eck-Smit, B. L. F., & Gersons, B. P. R. (2004). Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 56(11), 853–861. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.003>

MAPS, MDMA investigator's brochure <https://maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/104-othermdma-resources/5400-mdma-investigator-s-brochure-and-fdaannualreportandItemid=485>)

Mithoefer, M. C. (2013). *A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder*. 68.

Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2019). 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*, 236(9), 2735–2745. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5>

Mithoefer, M. C., Grob, C. S., & Brewerton, T. D. (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: Psilocybin and MDMA. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 481–488. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00576-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00576-3)

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(6), 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., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of  $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine- assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The first

randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 25(4), 439–452.  
<https://doi.org/10.1177/0269881110378371>

- Morgan, L. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: What it is and what it isn't. In *Annals of General Psychiatry* (Vol. 19, Issue 1, p. 33). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00283-6>
- Mueller, F., Lenz, C., Steiner, M., Dolder, P. C., Walter, M., Lang, U. E., Liechti, M. E., & Borgwardt, S. (2016). Neuroimaging in moderate MDMA use: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 62, 21–34.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.010>
- Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, 12(2), 120–150. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939>
- Nichols, D. F., & Oberlender, R. (1990). Structure-Activity Relationships of MDMA and Related Compounds: A New Class of Psychoactive Agents? (pp. 105–131). Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1485-1\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1485-1_7)
- Nutt, D.J. (2019). Psychedelic drugs – a new era in psychiatry? *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 21(2).
- Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(8), 577–585.  
<https://doi.org/10.1038/nrn3530>
- Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology*, 27(1), 40–52. <https://doi.org/10.1177/0269881112464827>
- Ot'alora G, M., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W., Giron, S. G., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2018). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 32(12), 1295–1307.  
<https://doi.org/10.1177/0269881118806297>
- Parrott, A C. (2005). Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or Ecstasy. *Journal of Psychopharmacology*, 19(1), 71–83. <https://doi.org/10.1177/0269881105048900>
- Parrott, Andrew C. (2013). Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(4), 289–307. <https://doi.org/10.1002/hup.2318>

- Pissiota, A., Frans, Ö., Fernandez, M., von Knorring, L., Fischer, H., & Fredrikson, M. (2002). Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: A PET symptom provocation study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *252*(2), 68–75. <https://doi.org/10.1007/s004060200014>
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress Disorder and Extinction: Human Neuroimaging Research-Past, Present, and Future. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.004>
- Rogers, G., Elston, J., Garside, R., Roome, C., Taylor, R., Younger, P., Zawada, A., Somerville, M., Primary, D., & Trust, C. (2009). The harmful health effects of recreational ecstasy. *Health Technology Assessment*, *13*(6). <https://doi.org/10.3310/hta13060>
- Roiser, J. P., Rogers, R. D., & Sahakian, B. J. (2007). Neuropsychological function in ecstasy users: A study controlling for polydrug use. *Psychopharmacology*, *189*(4), 505–516. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0101-9>
- Rothman, R. B., Baumann, M. H., Dersch, C. M., Romero, D. V., Rice, K. C., Carroll, F. I., & Partilla, J. S. (2001). Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*, *39*(1), 32–41. [https://doi.org/10.1002/1098-2396\(20010101\)39:1<32::AID-SYN5>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1098-2396(20010101)39:1<32::AID-SYN5>3.0.CO;2-3)
- Schenk, S. (2011). MDMA (“ecstasy”) abuse as an example of dopamine neuroplasticity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1203–1218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.010>
- Schenk, S., & Newcombe, D. (2018). Methylenedioxyamphetamine (MDMA) in Psychiatry: Pros, Cons, and Suggestions. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *38*(6), 632–638. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000962>
- Schnurr, P. P., Friedman, M. J., Engel, C. C., Foa, E. B., Shea, M. T., Chow, B. K., Resick, P. A., Thurston, V., Orsillo, S. M., Haug, R., Turner, C., & Bernardy, N. (2007). Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, *297*(8), 820–830. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.820>
- Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D. (2019). A review of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Frontiers in Psychiatry*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00138>
- Shin, L. M., Orr, S. P., Carson, M. A., Rauch, S. L., Macklin, M. L., Lasko, N. B., Peters, P. M., Metzger, L. J., Dougherty, D. D., Cannistraro, P. A., Alpert, N. M., Fischman, A. J., & Pitman, R. K. (2004). Regional Cerebral Blood Flow in the Amygdala and Medial Prefrontal Cortex during Traumatic Imagery in Male and Female Vietnam Veterans

with PTSD. *Archives of General Psychiatry*, 61(2), 168–176.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.168>

- Shulgin, A. T. (1986). The background and chemistry of MDMA. *Journal of Psychoactive Drugs*, 18(4), 291–304. <https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472361>
- Shulgin, A. T. and Nichols, D. E. (1978). Characterization of three new psychomimetics, in *The Psychopharmacology of Hallucinogens* (Stillman RC and Willette RE eds), Pergamon Press, Oxford.
- Stolaroff, M. (2004). *The secret chief revealed: conversations with a pioneer of the underground therapy movement*. Sarasota: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies.
- Stone, D. M., Merchant, K. M., Hanson, G. R., & Gibb, J. W. (1987). Immediate and long-term effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on serotonin pathways in brain of rat. *Neuropharmacology*, 26(12), 1677–1683. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(87\)90117-1](https://doi.org/10.1016/0028-3908(87)90117-1)
- Sueur, C. (2017). État des lieux de la recherche sur les capacités thérapeutiques des « substances hallucinogènes » au 21e siècle. *Psychotropes*, 23(3), 125.  
<https://doi.org/10.3917/psyt.233.0125>
- Tedeschi, R. G., & Calhoun, L. G. (1996). The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the positive legacy of trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 9(3), 455–471.  
<https://doi.org/10.1007/bf02103658>
- Thal, S. B., & Lommen, M. J. J. (2018). Current Perspective on MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Contemporary Psychotherapy*, 48(2), 99–108. <https://doi.org/10.1007/s10879-017-9379-2>
- Thompson, M. R., Callaghan, P. D., Hunt, G. E., Cornish, J. L., & McGregor, I. S. (2007). A role for oxytocin and 5-HT1A receptors in the prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”). *Neuroscience*, 146(2), 509–514.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.032>
- Trigo, J. M., Panayi, F., Soria, G., Maldonado, R., & Robledo, P. (2006). A reliable model of intravenous MDMA self-administration in naïve mice. *Psychopharmacology*, 184(2), 212–220. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0229-7>
- van Wel, J. H. P., Kuypers, K. P. C., Theunissen, E. L., Bosker, W. M., Bakker, K., & Ramaekers, J. G. (2012). Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: Role of the 5-HT2 and 5-HT1 receptors. *PLoS ONE*, 7(7), e40187.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040187>

- Vermetten, E., & Yehuda, R. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A promising novel approach to treatment. *Neuropsychopharmacology*, *45*(1), 231–232. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0482-9>
- Verrico, C. D., Miller, G. M., & Madras, B. K. (2007). MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: Implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology*, *189*(4), 489–503. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0174-5>
- Vizeli, P., & Liechti, M. E. (2017). Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology*, *31*(5), 576–588. <https://doi.org/10.1177/0269881117691569>
- Vollenweider, F. X., Gamma, A., Liechti, M., & Huber, T. (1998). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ('Ecstasy') in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, *19*(4), 241–251. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00013-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00013-X)
- Vollenweider, F. X., Liechti, M. E., Gamma, A., Greer, G., & Geyer, M. (2002). Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *Journal of Psychoactive Drugs*, *34*(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/02791072.2002.10399951>
- Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., Hobfoll, S. E., Koenen, K. C., Neylan, T. C., & Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 1–22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>