



OPEN

Traitement pharmacologique du trouble persistant de la perception lié aux hallucinogènes (HPPD) : une revue systématique

Arjen Neven, MD et Jan Dirk Blom, MD, PhD

Objectifs d'apprentissage : Après avoir participé à cette activité CME, le psychiatre devrait être mieux à même :

- Définir le trouble persistant de la perception lié aux hallucinogènes (HPPD) et décrire ses critères diagnostiques et ses sous-types.
- Évaluer les interventions pharmacologiques et non pharmacologiques, y compris les approches fondées sur des preuves et les approches de soutien.

Résumé : Le trouble persistant de la perception lié aux hallucinogènes (HPPD) est caractérisé par des phénomènes perceptifs qui subsistent après l'arrêt de la substance ou reviennent sous forme de réperceptions ou de flashbacks. Ces symptômes peuvent être légers et transitoires ou durables et lourdement gênants. Comme les preuves de traitement pharmacologique du HPPD sont peu claires, nous cherchons à fournir des conseils de traitement sur la base d'une revue systématique des études sur les médicaments existantes. Notre recherche a donné 31 études impliquant 87 participants traités pour le HPPD avec différents types de médicaments. Trois études observationnelles ont rapporté une réduction substantielle des symptômes pour des schémas associés à la clonidine, au clonazépam et au lévétiracétam. Les 28 autres études, qui se composent de rapports de cas et de petites séries de cas, ont trouvé des résultats largement similaires pour les benzodiazépines, les antiépileptiques, les antidépresseurs et les agonistes alpha. Parmi ceux qui ont reçu ces traitements pharmacologiques, 28 % ont montré une guérison complète et 61 % une guérison partielle dans l'année. Lorsque le HPPD était déclenché par l'acide lysergique diéthylamide (LSD), les benzodiazépines se sont avérées inefficaces. Fait notable, plusieurs études ont décrit une aggravation des symptômes du HPPD lors du traitement par l'agent antipsychotique rispéridone. Bien que non statistiquement significative, notre analyse suggère que le HPPD peut être traité avec bon effet par les groupes de médicaments mentionnés ci-dessus. Sur la base de nos résultats, nous proposons une liste de méthodes de traitement basées sur la pratique et formulons des suggestions pour des recherches futures. En particulier, des études épidémiologiques sont nécessaires pour étudier l'évolution naturelle du HPPD. De même, des études pharmacologiques randomisées et contrôlées sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des médicaments dans différents sous-groupes de HPPD bien définis.

Mots-clés : addiction, syndrome d'Alice au pays des merveilles, flashback, métamorphose, pharmacothérapie

INTRODUCTION INTRODUCTION

Du Parnassia Psychiatric Institute (Drs. Neven et Blom), La Haye, Pays-Bas; Fivoor (Dr. Neven), La Haye, Pays-Bas; Institute de Psychologie, Université de Leyde, Leyde, Pays-Bas (Dr Blom); Département de psychiatrie, Université médicale de Groningen (Dr Blom), Groningen, Pays-Bas.

Manuscrit original reçu le 18 décembre 2024 ; manuscrit révisé soumis le 13 mai 2025 ; manuscrit accepté le 10 juin 2025.

Correspondance : Jan Dirk Blom, MD, PhD, Parnassia Psychiatric Institute, Kiwistraat 43, 2552 DH La Haye, Pays-Bas. E-mail : jd.blom@par-nassia.nl

CME Harvard Review of Psychiatry offre des CME pour les lecteurs qui complètent questions sur les articles présentés. Les questions peuvent être consultées sur le site Web de Harvard Review of Psychiatry (www.harvardreviewofpsychiatry.org) en cliquant sur l'onglet CME. Veuillez lire l'article mis en avant, puis connectez-vous au site pour cette offre éducative. Si vous êtes déjà en ligne, cliquez ici pour accéder directement à la page CME pour de plus amples informations.

Droits d'auteur © 2025 Les auteurs. Publié par Wolters Kluwer Health, Inc. au nom du Président et des Fellows du Harvard College. Ceci est un article en accès libre distribué sous les termes de la licence Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), où il est permis de télécharger et de partager le travail à condition qu'il soit correctement cité. Le travail ne peut être modifié d'aucune manière ni utilisé commercialement sans l'autorisation du journal.

DOI : 10.1097/HRP.0000000000000439

Boîte de texte 1.
Critères diagnostiques du DSM-5 pour le HPPD1
Critères diagnostiques 292.89 (F16.983)
A. Après l'arrêt de l'utilisation d'hallucinogènes, réexpérier un ou plusieurs symptômes perceptifs éprouvés lors de l'intoxication (par ex., hallucinations géométriques, fausses perceptions de mouvement dans les champs visuels périphériques, éclairs de couleur, couleurs intensifiées, traînées d'images d'objets en mouvement, images positives résiduelles, halos autour des objets, macropsie et micropsie).
B. Les symptômes du critère A provoquent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
C. Les symptômes ne peuvent pas être attribuables à d'autres affections médicales (par exemple lésions anatomiques et infections du cerveau, épilepsies visuelles) et ne sont pas mieux expliqués par une autre condition médicale (par exemple delirium, trouble cognitif majeur, schizophrénie) ou des hallucinations hypnopompiques.

expérimentés lors de la phase d'intoxication initiale.¹ Dans la pratique clinique, toutefois, des variations sont également rapportées.^{6,7} En fait, les symptômes observés dans le cadre du HPPD sont extrêmement variés. Peut-être les plus connus sont l'hyperesthésie, les halos, les métamorphosies (distorsions sensorielles), la neige visuelle, les images résiduelles positives, les pareidolies (illusions visuelles), les hallucinations visuelles et la déréalisation. Les trois quarts de ces phénomènes appartiennent au groupe des distorsions sensorielles caractéristiques du syndrome d'Alice au pays des merveilles (nommé d'après les changements particuliers vécus par Alice dans le livre classique éponyme pour enfants), c'est pourquoi le HPPD est aussi connu comme la variante induite par les substances de ce syndrome.⁷⁻⁹

Démarcation par rapport à d'autres troubles

Il faut distinguer le HPPD des troubles du spectre de la schizophrénie (qui peuvent être déclenchés, soutenus ou aggravés par l'utilisation de substances, mais présentent un profil de symptômes différent, souvent mêlés à des délires, à de la désorganisation, à des symptômes catatoniques, à des symptômes négatifs et à une plus grande emphase sur les hallucinations auditives verbales); les flashbacks post-traumatiques (dans lesquels les images récurrentes sont généralement panoramiques, ne prennent pas nécessairement la forme de percepts et sont conceptuellement liées au traumatisme précédent); les hallucinations de ré-perception (dans lesquelles des scènes précédemment vécues sont réperçues sous forme d'hallucinations); des phénomènes tels que la palinopsie et la palinacousie (dans lesquels les phénomènes vécus sont réperçus à plusieurs reprises immédiatement après le percept initial); et le phénomène de transfert de jeu (dans lequel une exposition prolongée à des jeux informatiques/en ligne provoque des effets résiduels répétés).¹⁰ Ces distinctions ne sont pas seulement pertinentes sur le plan conceptuel; pratiquement, leurs différences en gravité et en pathologie sous-jacente ont des implications ultérieures pour le traitement. Notamment, l'état actuel

version de Classification Internationale des Maladies ne reconnaît pas le HPPD comme une catégorie diagnostique. Le concept de trouble psychotique induit par les hallucinogènes peut être le plus proche, mais les définitions opérationnelles de ces deux catégories diffèrent considérablement.¹¹

Typologie

Deux types de HPPD, introduits en 2014 ou peu avant, sont décrits dans la littérature.^{12,13} Le Type 1 est caractérisé par des réperceptions ou des flashbacks qui apparaissent des semaines à des mois après la phase d'intoxication et ont une durée de secondes à minutes. Il est associé à toutes sortes de drogues psychotropes. Selon la littérature, ces phénomènes sont bien tolérés, vécus comme neutres ou même agréables, ne conduisent pas à une perturbation fonctionnelle et ont tendance à se résorber d'eux-mêmes.³⁻⁵ Par conséquent, le Type 1 est également appelé le type bénin ou le type flashback du HPPD dans lequel ceux qui en font l'expérience ne remplissent pas un critère DSM HPPD important—dysfonction sociale et/ou professionnelle.^{1,14} Le Type 2 est conceptualisé comme une forme plus sévère associée au LSD et à plusieurs autres hallucinogènes spécifiques. Il est caractérisé par des réperceptions constantes, notamment dans le champ visuel, qui ne sont pas bien tolérées, persistent souvent pendant des années et tendent à produire des symptômes comorbides tels que la déréalisation, la dépersonnalisation, l'anxiété et la dépression.³ En règle générale, les symptômes de Type-2 ont des effets importants sur le fonctionnement quotidien. Il existe une controverse entourant cette typologie, en particulier le fait qu'elle implique une échelle glissante sur la dimension de la gravité. Souvent, le Type 1 est référencé simplement comme une version légère du Type 2 qui ne satisfait pas les critères DSM-5, similaire à la façon dont de nombreuses formes d'insatisfaction ne répondent pas aux critères du trouble dépressif majeur. Le Type 1 et le Type 2 de HPPD, cependant, pourraient aussi représenter deux entités pathologiques différentes avec des symptômes différents et des mécanismes causaux sous-jacents. Ce qui est pertinent, c'est que les personnes atteintes de HPPD (quel que soit le type) qui souffrent d'un trouble anxieux ou dépressif concomitant ont tendance à avoir des pronostics moins favorables.⁷ Halpern et ses collègues¹² confirment de tels pronostics dans la plus grande série de cas prospective sur le HPPD à ce jour. De plus, les auteurs suggèrent que de tels troubles, lorsqu'ils préexistent, peuvent également déclencher les symptômes du HPPD lorsque les personnes commencent à utiliser des hallucinogènes.

Épidémiologie et neurobiologie

Des études indiquent que 60 % de ceux diagnostiqués avec le HPPD reconnaissent les symptômes comme similaires à des épisodes antérieurs d'utilisation/intoxication de substances. En d'autres termes, 40 % des personnes diagnostiquées avec le HPPD rapportent des symptômes différents de leurs expériences aiguës, mais les associent néanmoins à une utilisation antérieure de substances. Bien que les études empiriques à grande échelle manquent, on estime que l'utilisation de substances déclenche le type 1 de HPPD chez environ 1/20 des utilisateurs et le type 2 chez environ 1/50 000 des utilisateurs.⁵ Compte tenu du manque relatif de familiarité avec le HPPD chez les utilisateurs et les professionnels de santé, ces chiffres sont probablement assez faibles.

La cause exacte du HPPD n'est pas claire. Le nom suggère que les hallucinogènes en sont la cause exclusive, mais la définition et la portée du terme hallucinogène sont ambiguës; de plus, le DSM-5-TR et d'autres manuels diagnostiques ne fournissent pas une vue d'ensemble complète des substances appartenant à ce groupe.^{1,15} Étant donné que le cannabis et l'alcool sont mentionnés comme déclencheurs possibles du HPPD, il peut être utile de reconnaître l'utilisation générale de substances, sans autre spécification, comme un facteur étiologique potentiel. Concernant la pathophysiologie du trouble, la littérature suggère que l'utilisation de substances peut induire une perte de récepteurs de sérotonine ou de 5-HT, ce qui peut à son tour affecter le fonctionnement normal.

traitement des stimuli visuels (en particulier). De plus, il existe des indications que les neurones GABA-ergiques sont affectés dans la HPPD, compromettant le filtrage normal des stimuli inutiles.³ De plus, des études EEG montrent des aberrations électrophysiologiques dans le cortex visuel suggérant des crises visuelles.^{3,4}

Diagnostic et traitement

Dans la pratique clinique, la HPPD est généralement diagnostiquée selon les critères DSM-5. Comme mentionné, ces critères peuvent ne pas nécessiter une application stricte; des symptômes similaires, plutôt que des perceptions exactes, peuvent également satisfaire au critère A.10 Il existe un consensus raisonnable selon lequel la HPPD implique un trouble perceptif chronique ou récurrent après la consommation de substances, évoquant des associations avec l'intoxication. Le traitement n'est pas toujours nécessaire, surtout lorsque les symptômes sont fugaces et ne causent pas beaucoup de souffrance.⁴ La psychoéducation et l'assurance peuvent suffire dans de tels cas. Il n'existe pas de directives fondées sur des preuves pour traiter des symptômes plus durables et envahissants, bien que la littérature offre plusieurs interventions expérimentales et basées sur la pratique. Le traitement non pharmacologique implique largement l'abstinence de substances et l'apprentissage à faire face aux limitations potentielles du trouble.³⁻⁵ De telles approches peuvent comprendre des conseils pratiques (par exemple, porter des lunettes teintées et ajuster la couleur de l'ordinateur/téléphone portable/tablette), la psychoéducation, des conseils de style de vie général (y compris l'alimentation, le sommeil et l'exercice), et la thérapie cognitivo-comportementale. Certaines études rapportent également des résultats positifs de la désensibilisation et du traitement par retraitement oculaire, une technique thérapeutique initialement développée pour les personnes souffrant de flashbacks induits par le trauma.⁴ Les interventions pharmacologiques sont toutes expérimentales et fondées sur la pratique. Les rapports de cas et les petites séries", "-

des études pharmacologiques montrent des résultats prometteurs avec des antipsychotiques, des antidépresseurs, des anticonvulsivants et des benzodiazépines. L'efficacité de ces médicaments reste toutefois incertaine.³⁻⁵ Ainsi, nous présentons une revue systématique visant à dresser le bilan des résultats des traitements pharmacologiques de la HPPD et à appliquer les résultats à des conseils de traitement basés sur la pratique.

METHODES

Nous avons mené une recherche systématique dans Medline, Embase, PsycInfo et Google Scholar pour des rapports pertinents sur les traitements pharmacologiques de la HPPD diagnostiqués selon les critères DSM-IV ou DSM-5. Les articles inclus pouvaient être publiés jusqu'au 13 novembre 2024. Nous avons utilisé la recherche

termes: « trouble persistant de la perception hallucinogène, » « hallucinogène persistant trouble de perception », « post-« hallucinogène persistant », « perception », « médicament », « pharmacothérapie », et « efficacité/efficacité/efficacité ». Les articles rédigés en anglais et en néerlandais ont été inclus, et nous avons complété les recherches numériques par des recherches en arrière. Les articles ont été exclus s'ils ne contenaient pas de rapports originaux sur le traitement pharmacologique de la HPPD. Parmi toutes les études, nous avons extrait les données suivantes : année de publication, nombre de participants, sexe et âge des personnes traitées, type de substance illicite utilisée, diagnostic comorbide (le cas échéant), type d'intervention, résultats et durée du suivi. Nous n'avons pas envisagé l'analyse statistique formative compte tenu du nombre relativement faible de publications.

RÉSULTATS

Notre recherche systématique a porté sur 100 articles décrivant prétendument des interventions pharmacologiques pour la HPPD. Parmi ceux-ci, nous avons exclu 73 qui n'ont pas répondu à nos

Tableau 1.								
Traitement pharmacologique de la HPPD : études observationnelles								
Référence	N	Moyenne Âge (Années)	Genre	Substances Utilisées	Comorbidité	Médication Prescrites	Durée	Résultat
Lerner etc. (2000) ¹⁶	8	23	Inconnu	Poly-substance Inconnu	Inconnu	Clonidine 0,025 mg trois fois par jour	Deux mois	CGI:5,25 (SD=0,46) →2,5(ÉC=0,55) SRS : 4→2
Lerner et al. (2003) ¹⁷	16	21	11 hommes, 5 femmes	Cannabis, MDMA, LSD	Anxiété (tous participants)	Clonazépam 2 mg par jour	Huit semaines, avec six mois recommandés à suivre	T=0 ; t=8 semaines ; t=6 mois: CGI : 5,36→2,5 (p<0,001)→2,1 (p<0,008) SRS : 4,57→2,0 (p<0,001)→2,3(p<0,04) HARS : 20,7→10,6 (p<0,001)→10,21(NS)
Casa & Bosio (2005) ¹⁸	27	22	21 mâles, 6 femmes	Inconnu	Inconnu	Levetiracétam 1500 mg/jour	Un an: 25,9 %	de rétablissement complet après 15 jours 74,1 % sans flash-reconstructions après 1 an

Abréviations : CGI = Échelle d'impressions Globales Cliniques, HARS = Échelle de l'anxiété de Hamilton, SRS = échelle d'auto-évaluation, NS = non significatif.

Tableau 2.						
Traitement pharmacologique du HPPD : descriptions de cas et séries de cas						
Référence	Âge (Années)	Sexe	Substances illicites Utilisé	Comorbidité	Médication prescrite	Résultat
Abraham & Mamen (1996)19	18	Femme	LSD	Inconnu	Risperidone 3 mg par jour	Aggravation
Abraham & Mamen (1996)19	22	Homme	LSD	Inconnu	Risperidone 6 mg par jour	Aggravation
Abraham & Mamen (1996)19	40	Homme	LSD	Anxiété et dépression	Chlorpromazine, risperidone 1 mg deux fois par jour	Aggravation sous risperidone, récupération partielle sous chlorpromazine
Lerner et al. (1997)20	24	Homme	LSD	Inconnu	Benzodiazépines, antidépresseurs, naltrexone 50 mg par jour	Récupération partielle sous naltrexone
Lerner et al. (1997)20	22	Homme	LSD, MDMA	Anxiété	Benzodiazépines, naltrexone 50 mg par jour	Récupération partielle sous naltrexone
Morehead (1997)21	21	Femme	LSD, cannabis, polysubstances	TDAH, anxiété, dysphorie	Benzodiazépines, sertraline, risperidone 0,5 mg deux fois par jour	Aggravation sous risperidone, par-récupération initiale sur benzodiazépines
Jeune (1997)22	22	Homme	LSD	Dépression	Sertraline 100 mg/jour	Récupération complète
Lerner et al. (1998)23	25	Homme	Benzodiazépines, MDMA, LSD, cannabis	Anxiété	Clonidine 0,025 mg trois fois par jour	Récupération complète
Aldurra & Crayton (2001)24	17	Homme	LSD	Suicidité	HALopérol 1 mg deux fois quotidien risperidone 2 mg/jour fluoxétine 20 mg/jour olanzapine 15 mg/jour	Réfractaire sur halopéridol, aggravation sur la risperidone, récupération partielle sur la fluoxétine avec olanzapine
Lerner et al. (2001)25	24	Homme	Cannabis, MDMA, LSD	Inconnu	Clonazépam 1 mg deux fois quotidien	Récupération partielle
Lerner et al. (2001)25	22	Homme	Cannabis	attaques de panique	Oxazépam 30 mg/jour, clonazépam 0,5 mg deux fois par jour	Récupération complète sur clonazépam
Lerner et al. (2003)17	26	Homme	Cannabis, MDMA, LSD	Dépression	Fluoxétine 20 mg/jour, paroxétine 20 mg/jour, reboxétine 8 mg/jour	Récupération complète sur reboxétine
Gaillard & Borruat (2003)26	41	Homme	LSD, alcool	Attaques de panique	Acide valproïque 1500 mg quotidiennement	Rétablissement complet
Espiard et al. (2005)27	18	Homme	Cannabis, psilocybine	Dysphorie, sociale anxiété	Amisulpride 100 mg quotidiennement, olanzapine 5 mg quotidien, sertraline 150 mg quotidien, risperidone	Rétablissement complet sur sertraline et risperidone

(Suite)

Tableau 2.						
Suite						
Référence	Âge (Ans)	Genre	Substances illicites Utilisé	Comorbidité	Médicament prescrit	Issue
Hermle et al. (2012)28	33	Femme	LSD, cannabis, MDMA, psilocybine, kétamine	trouble dépressif, trouble anxieux	Sertaline 200 mg par jour, citalopram 30 mg par jour, fluoxétine 20 mg par jour, rispéridone 1 mg par jour, lamotrigine 200 mg par jour	Récupération partielle sur lamotrigine
Hanck & Schellekens (2013)29	23	Homme	MDMA	Anxiété, dépression	Citalopram 20 mg par jour	Récupération partielle
Hermle et al. (2013)30	17	Homme	LSD, alcool, cannabis	Anxiété	Lamotrigine 200 mg quotidiennement, clonidine 0,025 mg deux fois par jour	Récupération partielle
Sullivan (2013)31	21	Homme	Cannabis, alcool, ayahuasca	Dépression	Clonidine carbidopa/L-dopa	Récupération partielle
Lerner et al. (2014)32	26	Homme	Cannabis synthétique cannabis	attaques de panique	Clonazépam 1 mg deux fois quotidiennement	Récupération partielle
Lerner et al. (2014)32	24	Homme	Cannabis synthétique cannabis	attaques de panique	Diazépam, clonazépam 1 mg deux fois quotidiennement	Rétablissement partiel
Neven & Blom (2014)33	39	Homme	LSD, amphétamine, cocaïne, cannabis	TDAH, borderline trouble de la personnalité, trouble dépressif	Flupentixol, quétiapine, clozapine avec soit acide valproïque ou lamotrigine, trazodone, fluvoxamine, benzodiazépines	Traitement réfractaire
Subramanian & Doran (2014)34	38	Femme	LSD, cannabis, cocaïne, MDMA	paniques	Alprazolam, rispéridone 0,5 mg quotidien	Rétablissement partiel sur rispéridone
Brodrick & Mitchell (2016)35	30	Homme	LSD, phencyclidine, cocaïne	Dépression, bipolaire trouble	Citalopram 40 mg quotidien, lamotrigine 50 mg quotidien, mirtazapine 15 mg quotidien	Traitement réfractaire
Stanciu & Penders (2016)36	24	Homme	2C-E	Trouble bipolaire II	Benzodiazépines, ISRS, antipsychotiques, lamotrigine	Rétablissement partiel sur benzodiazépines et lamotrigine
Coppola & Mondola (2017)37	18	Homme	Cannabis	Aucun	Clonazépam 6 mg quotidien, JWH-122 (récepteur cannabidiol-1 agoniste)	Rétablissement partiel

(Suite)

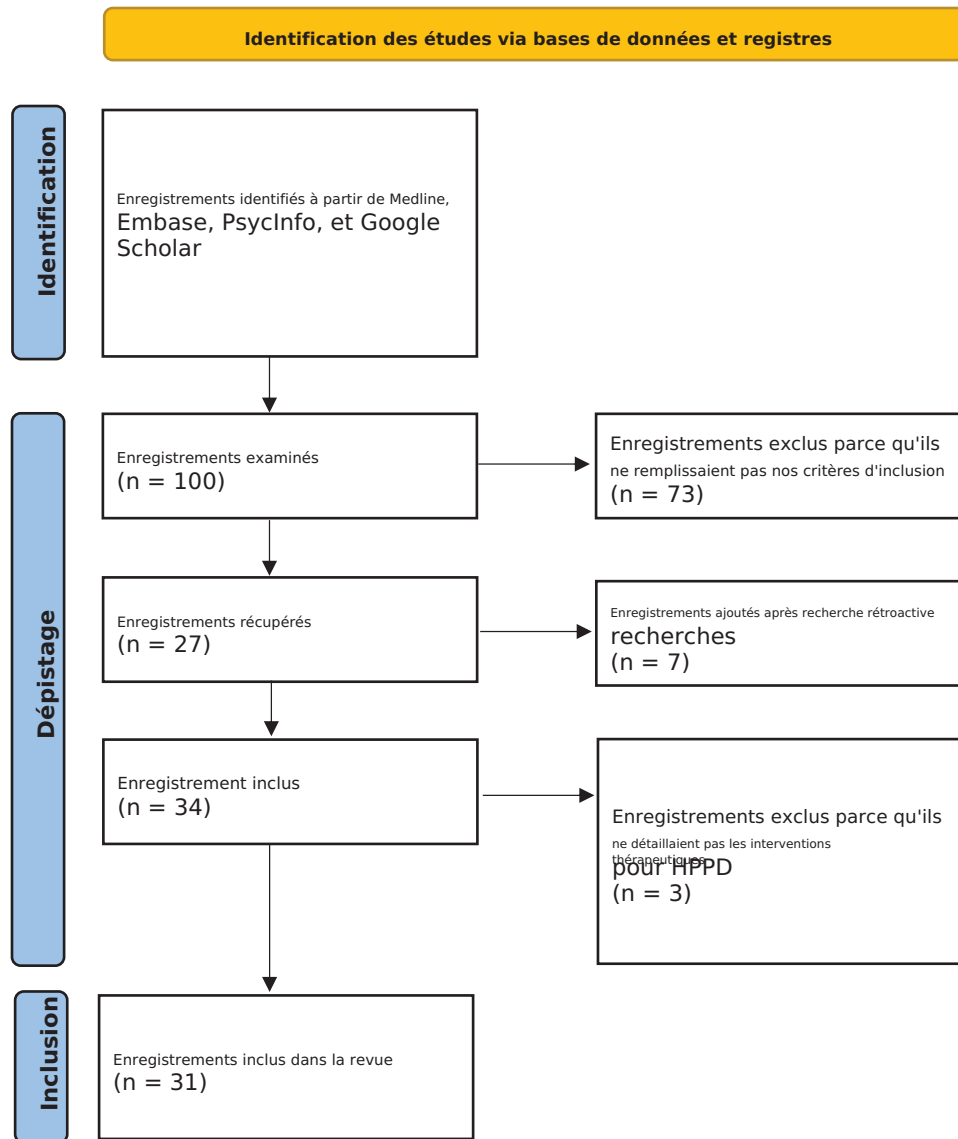


Figure 1. Diagramme de flux PRISMA.45

critères d'inclusion. Les références croisées ont permis d'obtenir 7 autres études. Après examen complet des 34 articles restants, 3 autres ont été exclus parce qu'ils ne discutaient pas de HPPD ou ne comportaient pas une description des interventions pharmacologiques. Ainsi, nous arrivons à un total de 31 articles à examiner, décrivant 87 personnes uniques. 51 participants étaient impliqués dans des études observationnelles (Tableau 1) et 36 dans des séries de cas et des rapports de cas (Tableau 2). La Figure 1 illustre un diagramme PRISMA des éléments de rapport préférés pour les revues systématiques et les méta-analyses (PRISMA) flow diagram.

Études observationnelles

Nous avons trouvé trois études observationnelles pertinentes (Tableau 1). La première, par Lerner et collègues,16 rapporte huit personnes répondant aux critères DSM-IV HPPD qui s'étaient abstenues d'usage de substances pendant trois mois. À toutes, trois doses de 0,025 mg de clonidine par jour ont été administrées. Les effets ont été évalués

hebdomadaire via l'échelle Clinician Global Impressions (CGI),46 un outil noté par le clinicien avec des scores de 1 à 7 pour évaluer la gravité de la maladie. De plus, les participants ont rempli une évaluation d'auto-évaluation avec des scores de 1 à 5 allant de « aucun symptôme » à « symptômes graves ». Deux personnes ont abandonné l'étude. En moyenne, les six participants restants ont montré une réduction des scores CGI notés par le clinicien, passant de 5,25 à 2,5 en deux mois, et une réduction des scores notés par les participants, passant de 4 à 2. La durée du suivi n'était pas indiquée. Les auteurs ont conclu que la clonidine pourrait aider à réduire la gravité du HPPD.

La deuxième étude observationnelle, menée par le même groupe, décrit 16 individus atteints de HPPD diagnostiqués selon les critères DSM-IV.16,47 Les participants avaient tous consommé plusieurs substances, telles que MDMA, cannabis et LSD; tous attribuaient les symptômes de HPPD au LSD. Avant le début de l'étude, tous les participants avaient été traités par des benzodiazépines, ce qui était soit

insuffisamment efficace ou a généré trop d'effets secondaires. Dans l'étude, ils ont ensuite été traités avec une dose quotidienne de 2 mg de clonazépam. La réponse au traitement a été évaluée à l'aide de l'échelle CGI notée par le clinicien et de l'échelle d'anxiété de Hamilton (HARS),⁴⁸ ainsi qu'une échelle auto-évaluée par les participants. Au cours de la période de traitement de deux mois, 2 participants ont abandonné, tandis que les 14 restants ont montré une amélioration significative sur les trois échelles. À la fin de la période de suivi de six mois, les scores CGI et auto-évalués montraient à nouveau une réduction significative des symptômes. Les scores HARS, cependant, n'ont pas montré d'amélioration, ce qui a amené les auteurs à conclure que le clonazépam pourrait être efficace pour le traitement du HPPD. La troisième étude observationnelle,¹⁸ publiée sous forme de résumé de poster, rapporte 27 personnes atteintes de HPPD traitées avec 1 500 mg de lévétiracétam chaque jour pendant un an. Pendant cette période, la fréquence des flashbacks a été évaluée. Quinze jours après le début du traitement, 26 % des participants étaient exempts de flashbacks. Ce pourcentage est passé à 74 % au suivi de 12 mois, avec seulement 11 % ne rapportant aucune amélioration. Comme il n'y a eu aucune attrition et que le lévétiracétam a été bien toléré, les auteurs ont conclu (prudemment) que le lévétiracétam pourrait être efficace pour le traitement du HPPD.

Séries de cas et descriptions de cas

La série de 28 cas/rapports de cas a décrit un total de 36 personnes diagnostiquées avec un HPPD. Parmi elles, cinq étaient des femmes (14 %) avec un âge moyen de 26 ans (Tableau 2). Dans ce groupe, 23 avaient consommé du LSD (64 %), 20 du cannabis (56 %), 11 de la MDMA (31 %), 5 de la cocaïne (14 %), 3 de la psilocybine (8 %), 2 de la kétamine (6 %), 1 de l'ayahuasca (3 %), 1 du 4-éthyl-2,5-diméthoxy-β-phénéthylamine (2C-E) (3 %) et 1 du dextrométhorphan (3 %). Il est à noter qu'un nombre important de participants ont utilisé plusieurs substances. Les participants ont été traités avec des médicaments de sept groupes différents, notamment : (1) antipsychotiques (rispéridone, chlorpromazine, halopéridol, flupentixol, ziprasidone, lurasidone, olanzapine, quétiapine, amisulpride ou clozapine) ; (2) benzodiazépines (lorazépam, clonazépam, oxazépam, diazépam ou tofisopam) ; (3) antidépresseurs (sertraline, fluoxétine, paroxétine, reboxétine, citalopram, escitalopram, trazodone, mirtazapine, bupropion ou amitriptyline) ; (4) un antagoniste des opioïdes (naltrexone) ; (5) un agoniste alpha-2-adrénergique (clonidine) ; (6) antiépileptiques (acide valproïque ou lamotrigine), et (7) un agent antiparkinsonien (lévodopa). Sur les 36 personnes décrites, 10 (28 %) ont montré une récupération complète et 22 (61 %) une récupération partielle. Deux participants (6 %) n'ont signalé aucun effet de leurs médicaments et 2 autres (6 %) ont signalé une aggravation des symptômes. Ceux qui ont récupéré complètement ont utilisé des benzodiazépines (clonazépam, n=3), un antiépileptique (acide valproïque ou lamotrigine, n=2), un antidépresseur (sertraline ou reboxétine, n=2), la clonidine (n=1) ou l'antipsychotique rispéridone (n=1). Il est cependant à noter que cinq autres articles ont rapporté une aggravation des symptômes avec la rispéridone. Une amélioration partielle a été obtenue avec les benzodiazépines (n=6 pour le clonazépam, n=2 pour le tofisopam, n=1 pour le diazépam,

n=1 pour le lorazépam), antiépileptiques (n=9 pour la lamotrigine), antipsychotiques (chlorpromazine, olanzapine, rispéridone), antidépresseurs (fluoxétine, citalopram, escitalopram, sertraline), un antagoniste des opioïdes (n=3 pour la naltrexone), et un agoniste alpha-2-adrénergique (clonidine). Dans certains cas, une combinaison de médicaments a été prescrite, rendant impossible de déterminer lequel était efficace. Et dans certaines situations, l'objectif principal de l'administration de ces médicaments était de traiter des troubles comorbides tels que l'anxiété ou la dépression.

DISCUSSION

Notre analyse a révélé qu'une variété d'agents pharmacologiques étaient bénéfiques pour traiter le HPPD, mais des résultats statistiquement significatifs n'ont pas pu être obtenus en raison du faible nombre de participants, de l'absence d'essais randomisés contrôlés par placebo et de la diversité des médicaments prescrits. Cela dit, les agents potentiellement efficaces décrits dans les trois études observationnelles appartenaient aux groupes des benzodiazépines, des antiépileptiques et des agonistes alpha. Dans les études plus petites, les benzodiazépines, les antiépileptiques et les antidépresseurs étaient les plus efficaces ; la grande majorité des médicaments individuels de ces groupes favorisent une récupération (partielle ou totale). Les raisons du choix d'un agent pharmacologique particulier étaient en grande partie peu claires dans les études. Même lorsque le choix d'un certain agent semblait inspiré par une condition comorbide, cette justification était rarement explicitée. Cependant, cette approche semble judicieuse au vu de nos résultats montrant que les personnes atteintes de HPPD et d'un trouble anxieux ou de l'humeur comorbide ont tendance à avoir de moins bons résultats, ce qui nous amène à recommander de traiter simultanément toute condition comorbide.⁷

Comparaison avec les revues précédentes

Nos résultats sont partiellement en accord avec les revues précédentes. D'après leur série de cas, ainsi que 24 articles publiés antérieurement, Ford et ses collègues⁵ ont constaté que la récupération complète du HPPD n'était obtenue qu'avec les benzodiazépines et une récupération partielle avec les antiépileptiques en combinaison avec les benzodiazépines. Une autre revue menée par Doyle et ses collègues⁴ a évalué 16 articles publiés. Ils ont noté un succès partiel avec une gamme d'agents pharmacologiques, y compris les benzodiazépines,

agonistes alpha-2-adrénergiques, antidépresseurs, de seconde génération, antipsychotiques, antiépileptiques et antagonistes des opioïdes.⁴ Une revue antérieure de Martinotti et ses collègues³ était également basée sur 16 articles. Les auteurs ont mentionné l'efficacité d'une gamme encore plus large d'agents pharmacologiques et ont recommandé de combiner plusieurs médicaments différents pour traiter le HPPD et tout trouble comorbide sous-jacent ou nouveau. Dans une étude encore plus ancienne basée sur 15 publications, Orsolini et ses collègues² ont proposé une analyse nuancée des différents agents pharmacologiques utilisés en pratique clinique pour le traitement du HPPD. Ils ont formulé des hypothèses sur les mécanismes d'action possibles, sans toutefois fournir de réponse claire quant aux composés qui pourraient être supérieurs dans des circonstances spécifiques.

Un facteur compliquant dans toutes les études, y compris la présente, est l'absence de connaissances sur le cours naturel du HPPD. En conséquence, il reste incertain comment les symptômes du HPPD se développent sans intervention pharmacologique. De plus, aucune des études n'a inclus de groupe témoin, et les séries de cas et les rapports de cas utilisent rarement des questionnaires ou d'autres outils d'évaluation. En raison de ces limitations, il est difficile d'en extrapoler des informations précises sur l'efficacité du traitement pharmacologique. Avant d'approfondir les implications pour la pratique clinique et la recherche future, nous fournissons un contexte historique.

Aspects historiques

Le HPPD a été introduit comme catégorie diagnostique dans le DSM-III-R sous le nom de trouble de la perception post-hallucinogène, à peine 25 ans après les premiers rapports d'effets indésirables retardés et prolongés liés à l'utilisation du LSD.⁴⁹⁻⁵² De tels effets avaient déjà été décrits au XIXe siècle. Par exemple, le médecin anglais Havelock Ellis a noté des symptômes dans le contexte de l'utilisation de la mescaline.^{53,54} Il peut en effet être vrai que, en retraçant la sensibilisation prolongée à la couleur bleue et le sentiment persistant de déréalisation, Ellis a décrit le HPPD avant la lettre. Ce n'est toutefois que dans les années 1950 que les premiers descriptions de cas reconnaissables ont été publiées. Leur apparition dans des revues de haut niveau telles que *The Lancet* et *l'American Journal of Psychiatry* refléteraient probablement l'engouement général pour cette condition énigmatique. À l'époque, les rapports sérieux sur l'utilisation thérapeutique du LSD en thérapie et dans d'autres environnements contrôlés étaient surpassés par des textes sensationnalistes sur l'utilisation récréative de hallucinogènes par des « expanders de la conscience, bohèmes, étudiants universitaires et artistes », ce qui impliquait souvent plusieurs expositions à des substances de qualité variable.^{50-52,55} Au cours de ces premières années, les effets indésirables des hallucinogènes étaient principalement attribués à : (1) l'usage non supervisé, (2) les expositions multiples à des drogues et (3) les traits de personnalité pré-morbides.⁵⁵ Quant à la pathophysiologie des réactions retardées, les premières hypothèses se concentraient sur les personnalités pré-morbides, un effet toxique sur le cerveau et un effet toxique sur la rétine.⁵⁵ Cette dernière possibilité a rapidement été écartée dans des expériences chez des personnes aveugles (dont certaines avaient subi une énucléation bilatérale) qui ont connu les mêmes effets visuels que les personnes voyantes lors de l'utilisation du LSD.⁵⁶

D'ici 1967, des réactions indésirables dues aux hallucinogènes avaient été décrites dans 21 études scientifiques réunissant 225 individus uniques.⁵⁷ Néanmoins, les scientifiques n'étaient pas encore clairs sur la nature et les origines de ces réactions. Dans une tentative de créer de l'ordre, diverses classifications ont été établies, comprenant des catégories comme la psychose, les sautes d'humeur, sui-

cialité, régression vers un comportement infantile, psychopathique comportement, et bien d'autres regroupements.^{51,58} Avec le recul, seule une fraction de ces catégories correspond à ce que nous appelons aujourd'hui HPPD. Par exemple, dans le groupe des 225 personnes que Smart et Bateman⁵⁷ ont analysé dans leur revue de 1967, 142 avaient une réaction retardée dite, mais seulement 11 (8 %) avaient une « récurrence spontanée ». Ce n'est qu'en 1969 que

Ce dernier phénomène a été nommé un flashback. Le terme de trouble de la perception post-hallucinogène n'a été introduit qu'en 1987. Il a ensuite été changé en HPPD en 2000.^{49,59-61}

À noter, les distinctions entre HPPD de type 1 et type 2 n'ont été proposées qu'aux alentours de 2014, et avec elles la distinction entre les flashbacks (comme des phénomènes relativement brièvement) et des phénomènes plus longs ou permanents — ce que nous appelons des réperceptions.¹² Curieusement, les études mentionnées des années 1950 et 60 (y compris une grande étude sur environ 10 000 personnes ayant reçu du LSD dans des contextes psychothérapeutiques) ne décrivaient pas de phénomènes durables. Bien qu'il soit tentant d'attribuer cette omission possible à une familiarité relative des chercheurs avec les hallucinogènes ou à un manque d'attention aux réperceptions chroniques, la raison est largement inconnue. De plus, jusqu'à tout récemment, les flashbacks ou réperceptions vécus dans les contextes HPPD étaient habituellement désignés comme des hallucinations, même si les premiers auteurs ont mis en évidence de nombreux phénomènes qui correspondent à la description de distorsion sensorielle. Par exemple, en 1955, Cooper⁵¹ a rapporté des personnes qui voyaient des objets changer de forme, leurs corps paraissant plus petits, un gonflement subjectif des mains et des jugements temporels peu fiables. De tels phénomènes sont aujourd'hui considérés comme caractéristiques du syndrome d'Alice au pays des merveilles, et une revue systématique récente a rapporté que ces expériences constituent 76 % des symptômes du HPPD.⁷

Comparaison avec le syndrome d'Alice au pays des merveilles

À la suite du chevauchement phénoménologique important entre le HPPD et le syndrome d'Alice au pays des merveilles, une comparaison peut nous apprendre quelque chose sur le HPPD et, en particulier, sur son traitement. Le syndrome d'Alice au pays des merveilles se caractérise par des distorsions sensorielles, qui diffèrent conceptuellement, phénoménologiquement et pathophysiologiquement des hallucinations et des illusions.⁸ Des exemples bien connus de telles distorsions sont la micropsie (voir des choses plus petites qu'elles ne le sont), la macropsie (voir des choses plus grandes), la plagiopsie (voir des lignes verticales inclinées) et la prosopométamorphopsie (voir des distorsions exclusivement dans les visages humains). En plus des distorsions visuelles, les personnes atteintes du syndrome d'Alice au pays des merveilles peuvent également éprouver des distorsions dans d'autres modalités sensorielles, la déréalisation et/ou la dépersonnalisation.⁹ Ces phénomènes peuvent être causés par des conditions appartenant à huit catégories étiologiques : (1) encéphalite, (2) migraines, (3) épilepsie, (4) lésions du système nerveux central, (5) lésions du système nerveux périphérique, (6) troubles psychiatriques, (7) médicaments et (8) substances illicites.⁸ Une étude de cartographie des lésions récente a démontré que les lésions cérébrales dans le syndrome d'Alice au pays des merveilles sont éparses dans le cerveau, comme attendu pour une condition aussi hétérogène. Toutefois, 85 % de ces lésions présentent une connectivité accrue avec deux zones cérébrales qui jouent des rôles importants dans la perception de la taille et du corps.⁶² Ainsi, il existe aussi une cohérence au niveau pathophysiologique, justifiant l'utilisation du terme syndrome. Des recherches futures sont nécessaires pour établir si quelque chose de similaire est vrai pour le HPPD.

En ce qui concerne le traitement, il n'existe pas de recommandations fondées sur des preuves pour le syndrome d'Alice au pays des merveilles. Cependant, en pratique clinique, des résultats positifs sont souvent rapportés pour le traitement pharmacologique des troubles sous-jacents.⁸ Ainsi, l'encéphalite peut être traitée avec succès par des antibiotiques ou des agents virostatiques, l'épilepsie et les migraines par des antiépileptiques, etc. Une exception concerne le traitement par la rivastigmine ou d'autres inhibiteurs de la cholinestérase, qui, en pratique clinique, peuvent s'avérer efficaces même en l'absence de troubles neurocognitifs. Cette exception pourrait s'expliquer par le rôle important de l'acétylcholine dans la perception ; ces médicaments aident à rétablir un déséquilibre dans ce système de neurotransmetteurs.⁸ Comme nous l'avons indiqué, le HPPD est également traité par divers traitements pharmacologiques, mais ils ciblent rarement les systèmes de neurotransmetteurs visés par les substances illicites utilisées. Comme les différentes drogues récréatives pouvant provoquer le HPPD agissent sur le cerveau via différents systèmes de neurotransmetteurs, il est possible que des microlésions ou des anomalies fonctionnelles apparaissent dans différents systèmes. Par conséquent, le traitement doit être adapté au système concerné. Bien que cette hypothèse nécessite une validation empirique, théoriquement, elle pourrait expliquer pourquoi les taux de réussite de nombreux médicaments varient autant.

Implications pour la pratique clinique

Bien que nos résultats ne permettent pas d'établir un protocole de traitement fondé sur des preuves, nous concluons que les interventions suivantes peuvent être bénéfiques pour les personnes atteintes de HPPD. Tout d'abord, le HPPD mérite une plus grande reconnaissance parmi les professionnels de santé et la population générale—à l'instar du syndrome d'Alice au pays des merveilles. Une telle reconnaissance conduira probablement à un diagnostic et un traitement plus précoces ainsi qu'à l'amélioration des procédures diagnostiques. Pour faciliter cela, nous recommandons de prendre en compte l'ensemble du spectre des symptômes potentiels du HPPD, y compris les nombreuses distorsions sensorielles caractéristiques du syndrome d'Alice au pays des merveilles. Lorsqu'un traitement est nécessaire pour des symptômes légers (brefs, sans

comorbidité ou charge substantielle), il peut suffire de proposer une psychoéducation, de rassurer et de conseiller de rester abstinent de la substance suspectée d'induire les symptômes. (Voir Encadré 2 pour un résumé des interventions proposées.) Dans les cas de charge importante, où la psychoéducation et d'autres interventions non pharmacologiques se sont révélées inefficaces, nous proposons un traitement pharmacologique des troubles comorbides (par exemple, troubles anxieux ou troubles de l'humeur) conformément aux recommandations et protocoles existants. Si cette approche s'avère également inefficace, nous proposons l'utilisation hors AMM de benzodiazépines, antidépresseurs, antiépileptiques ou agonistes alpha malgré les preuves scientifiques limitées de leur efficacité dans le traitement du HPPD. Si cette méthode échoue, il est important de réduire progressivement le médicament prescrit et de passer à un agent pharmacologique d'un autre groupe. Pour les personnes atteintes de HPPD lié au LSD, ainsi que celles présentant une forte sensibilité à l'addiction, nous recommandons la prudence avec le traitement par benzodiazépines, compte tenu des résultats négatifs de Lerner et collègues¹⁷ et du fait que les benzodiazépines peuvent être très addictives. D'après notre revue, nous recommandons un antidépresseur (surtout en cas de dépression comorbide) ou un antiépileptique dans de tels cas. Nous pensons également que l'efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase hors AMM mérite d'être étudiée. Ces agents ont tendance à générer peu d'effets secondaires ou d'interactions et ne favorisent pas l'addiction. Enfin, étant donné les descriptions de cas d'aggravation des symptômes du HPPD induite par la rispéridone, la modération avec ce médicament semble judicieuse.

Limites

Une limite importante de cette étude est l'absence d'études randomisées, contrôlées par placebo, le nombre relativement faible d'options thérapeutiques évaluées, la diversité des agents pharmacologiques prescrits et l'hétérogénéité des études incluses, avec parfois des différences considérables dans la conception, les instruments et critères diagnostiques, la durée de l'étude, l'évaluation des effets et le suivi. Nous avons initialement pour objectif de développer un algorithme de traitement basé sur la pratique, mais compte tenu de ces limites, il n'a même pas été possible de classer l'efficacité des différents médicaments prescrits. Malgré ces restrictions, notre revue a montré des effets globalement positifs du traitement pharmacologique du HPPD. En plus de suggérer une implication possible de systèmes de neurotransmetteurs divergents, nos résultats peuvent également indiquer (1) un effet placebo, (2) un effet principal sur tout trouble comorbide, (3) un effet sous-estimé de la psychoéducation et des interventions psychosociales, (4) une sous-estimation de l'évolution naturelle du trouble, et (5) un biais de publication. (Les études rapportant des résultats favorables sont plus facilement publiées que celles documentant des résultats nuls ou négatifs.) Une autre limite importante est l'absence d'études sur l'évolution naturelle du HPPD, condition sine qua non de toute étude d'effet. Enfin, il existe un chevauchement phénoménologique important entre le HPPD et le syndrome d'Alice au pays des merveilles

Encadré 2.
Conseils pratiques pour le traitement du HPPD
• Fournir une psychoéducation.
• Encourager l'abstinence de consommation de substances.
• Donner des conseils pratiques concernant l'utilisation de lunettes colorées, la couleur de fond de l'ordinateur/téléphone/tablette, la nécessité de se concentrer sur des tâches engageantes dans le monde extérieur, et les facteurs de mode de vie généraux (par exemple, alimentation, sommeil, exercice).
• Traiter les troubles comorbides, tels que l'anxiété et les troubles de l'humeur.
• Prescrire une benzodiazépine, un antiépileptique, un antidépresseur ou un agoniste alpha (hors AMM).
• En cas d'inefficacité, passer à un agent pharmacologique d'un autre groupe.
• Éviter les benzodiazépines en cas de HPPD après usage de LSD.
• Éviter les benzodiazépines en cas de sensibilité à l'addiction.

syndrome, une condition associée à de nombreuses causes organiques sous-jacentes (principalement la migraine et l'épilepsie). Cependant, la présence de ce syndrome n'a été que rarement évaluée dans les études examinées.

CONCLUSION

Notre revue systématique nous amène à conclure qu'aucun traitement unique et efficace ne peut être identifié pour le traitement du HPPD. Cependant, des études de cas et de petites séries de cas suggèrent des effets potentiellement favorables des benzodiazépines, des antiépileptiques, des antidépresseurs et des agonistes alpha. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour tracer l'évolution naturelle du HPPD et évaluer les effets de divers groupes de médicaments dans les sous-types de HPPD causés par des substances ayant des effets divergents sur différents systèmes de neurotransmetteurs.

Déclaration d'intérêt : Cette recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

Les auteurs remercient les bibliothécaires de l'Institut Psychiatrique Parnassia pour leur aide précieuse dans la récupération des documents cités.

RÉFÉRENCES

- American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : DSM-5, 5e éd., révision du texte. Washington, DC : American Psychiatric Association, 2022.
- Orsolini L, Papanti GD, De Berardis D, Guirguis A, Corkery JM, Schifano F. Le « voyage sans fin » chez les utilisateurs de NPS : psychopathologie et psychopharmacologie dans le trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes : une revue systématique. *Front Psychiatry* 2017;8:240.
- Martinotti G, Santacrose R, Pettorrosso M, et al. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes : étiologie, caractéristiques cliniques et perspectives thérapeutiques. *Brain Sci* 2018;8:47.
- Doyle MA, Ling S, Lui LMW, et al. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes : une revue de cadrage couvrant la fréquence, les facteurs de risque, la prévention et le traitement. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21:733-43.
- Ford H, Fraser CL, Solly E, et al. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes : une série de cas et revue de la littérature. *Front Neurol* 2022;13:878609.
- Lerner AG, Goodman C, Rudinski D, Lev-Ran S. Flashbacks au LSD—l'apparition de nouvelles images visuelles non expérimentées lors de l'intoxication initiale : deux rapports de cas. *Israel J Psychiatry* 2014;51:307-9.
- Vis PJ, Goudriaan AE, ter Meulen BC, Blom JD. Sur la perception et la conscience dans le HPPD : une revue systématique. *Front Neurosci* 2021;15:675768.
- Blom JD. Syndrome d'Alice au pays des merveilles : une revue systématique. *Neurology* 2016;6:259-70.
- Blom JD. Syndrome d'Alice au pays des merveilles. Londres : Springer Nature, 2020.
- Blom JD. Un dictionnaire des hallucinations, 2e éd. Londres : Springer Nature, 2023.
- Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des maladies pour les statistiques de mortalité et de morbidité, onzième révision : CIM-11. 2022.
- Halpern JH, Lerner AG, Passie T. Revue du trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes (HPPD) et étude exploratoire de sujets déclarant des symptômes de HPPD. *Curr Topics Behav Neurosci* 2018;36:333-60.
- Lerner AG, Rudinski D, Bor O, Goodman C. Flashbacks et HPPD : une revue concise à orientation clinique. *Israel J Psychiatry* 2014;51:296-302.
- American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e éd. Washington, DC : American Psychiatric Association, 2013.
- Nichols DE. Hallucinogènes. *Pharmacol Ther* 2004;101:131-81.
- Lerner AG, Gelkopf M, Oyffe I, et al. Traitement du trouble persistant de la perception induit par le LSD avec la clonidine : une étude pilote ouverte. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:35-7.
- Lerner AG, Gelkopf M, Skladman I, Rudinski D, Nachshon H, Bleich A. Traitement du trouble persistant de la perception induit par le LSD avec des caractéristiques anxieuses par le clonazépam. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:101-5.
- Casa B, Bosio A. Efficacité du lévétiracétam dans les troubles persistants de la perception induits par les hallucinogènes : une étude prospective. *J Neurol Sci* 2005;238:S504.
- Abraham HD, Mamen A. Panique de type LSD due à la rispéridone dans un trouble visuel post-LSD. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:238-41.
- Lerner AG, Oyefe I, Isaacs G, Sigal M. Traitement du trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes par la naltrexone. *Am J Psychiatry* 1997;154:437.
- Morehead DB. Exacerbation du trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes avec la rispéridone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:327-8.
- Young CR. Traitement du trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes par la sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997;58:85.
- Lerner AG, Finkel B, Oyffe I, Merenzon I, Sigal M. Traitement du trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes par la clonidine. *Am J Psychiatry* 1998;155:1460.
- Aldurra G, Crayton JW. Amélioration du trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes par un traitement combiné de fluoxétine et d'olanzapine : rapport de cas. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:343-4.
- Lerner AG, Skladman I, Kodesh A, Sigal M, Shufman E. Trouble persistant de la perception induit par le LSD traité par clonazépam : deux rapports de cas. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001;38:133-6.
- Gaillard M-C, Borruat F-X. Hallucinations et illusions visuelles persistantes chez des patients anciennement dépendants aux drogues. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003;220:176-8.
- Espiard M-L, Lecardeur L, Abadie P, Halbecq I, Dollfus S. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes après consommation de psilocybine : une étude de cas. *Eur Psychiatry* 2005;20:458-60.
- Hermle L, Simon M, Ruchow M, Geppert M. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2:199-205.
- Hanck L, Schellekens AFA. Troubles persistants de la perception après l'utilisation d'ecstasy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5649.
- Hermle L, Simon M, Ruchow M, Batra A, Geppert M. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes (HPPD) et flashback—sont-ils identiques ? *J Alcohol Drug Dependence* 2013;1:1-6.
- Sullivan JF. Rapport de cas : trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes après exposition à l'ayahuasca. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25:161.
- Lerner AG, Goodman C, Bor O, Lev-Ran S. Utilisation de substances synthétiques de cannabis (SPS) et trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes

- trouble de persistance perceptivo (HPPD) : deux rapports de cas. *Israel J Psychiatry* 2014;51:277-80.
- 33 Neven A, Blom JD. Synesthésies dans le cadre du trouble persistant de la perception par des hallucinogènes après utilisation de LSD. *Tijdschr Psychiatr* 2014;56:748-52.
- 34 Subramanian N, Doran M. Amélioration du trouble persistant de la perception causé par des hallucinogènes (HPPD) avec la risnérindone orale : rapport de cas. *Ir J Psychol Med* 2014;31:47-9.
- 35 Brodrick J, Mitchell BG. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes et risque suicidaire. *J Pharm Pract* 2016;29:431-4.
- 36 Stanciu CN, Penders TM. Trouble persistant de la perception induit par de nouvelles phénéthylamines psychoactives substituées : une revue avec cas illustratif. *Curr Psychiatry Rev* 2016;12:221-3.
- 37 Coppola M, Mondola R. Effets indésirables de la consommation de JWH-122 : un cas de trouble persistant de la perception induit par des hallucinogènes avec suivi de cinq ans. *J Psychoactive Drugs* 2017;49:262-5.
- 38 Anderson L, Lake H, Walterfang M. Le voyage d'une vie : trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes. *Australas Psychiatry* 2018;26:11-2.
- 39 Skryabin VY, Vinnikova M, Nenastieva A, Alekseyuk V. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes : revue de la littérature et trois cas.
- 40 Kurtom M, Henning A, Espiridion ED. Hallucinogène-trouble persistant de la perception chez un homme de 21 ans. *Cureus* 2019;11:e4077.
- 41 Rymowicz R, Tsuang T. Trouble persistant de la perception induit par l'utilisation récréative de dextrométhorphan. *Addictive Disord Their Treat* 2021;20:587-90.
- 42 Ayyub J, Nandennagari S, Edelbaum D, Agbo J, Nagendran D, Tamayo L. Trouble persistant de la perception induit par des hallucinogènes : rapport de cas. *Cureus* 2023;15:e46262.
- 43 Christensen JA, Fipps DC, Bostwick JM. Traiter ou ne pas traiter ? Utilisation de benzodiazépines à haute puissance dans un cas de trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes et trouble lié à l'alcool. *Exp Clin Psychopharmacol* 2023;31:300-4.
- 44 Ryan E, Kulkarni J. Un rôle potentiel pour l'onobotulinumtoxinA dans la prise en charge du trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes. *Australas Psychiatry* 2023;31:230-1.
- 45 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. La déclaration PRISMA 2020 : ligne directrice mise à jour pour le rapport des revues systématiques. *BMJ* 2021;372:n71.
- 46 Guy W. Manuel d'évaluation ECDEU pour la psychopharmacologie. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, et Welfare, Service fédéral de la Santé publique, Alcool, Abus de drogues et Administration de la santé mentale, Institut national de la santé mentale, Branche de la recherche psychopharmacologique, Division des programmes de recherche extramuros, 1976.
- 47 American Psychiatric Association. Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4e éd. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 48 Hamilton M. L'évaluation des états anxieux par évaluation. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
- 49 American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3e éd., révisé. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
- 50 Sandison RA, Spencer AM, Whitelaw JD. La valeur thérapeutique de l'acide lysergique diéthylamide dans les maladies mentales. *J Mental Sci* 1954;100:491-507.
- 51 Cooper HA. Drogues hallucinogènes. *Lancet* 1955;268:1078-9.
- 52 Elkes C, Elkes J, Mayer-Gross W. Drogues hallucinogènes. *Lancet* 1955;265:719.
- 53 Ellis H. Mescal : un nouveau paradis artificiel. *Contemporary Rev* 1898;73:130-41.
- 54 Halpern JH, Pope HG, Jr. Trouble persistant de la perception induit par les hallucinogènes : que savons-nous après 50 ans ? *Drug Alcohol Depend* 2003;69:109-19.
- 55 Rosenthal SH. Hallucinoses persistants après administration répétée de drogues hallucinogènes. *Am J Psychiatry* 1964;121:238-44.
- 56 Krill AE, Alpert HJ, Ostfeld AM. Effets d'un agent hallucinogène chez des sujets totalement aveugles. *Arch Ophthalmol* 1963;69:180-5.
- 57 Smart RG, Bateman K. Réactions défavorables à la LSD : revue et analyse des rapports de cas disponibles. *Can Med Assoc J* 1967;97:1214-21.
- 58 Cohen S. Une classification des complications de LSD. *Psychosomatics* 1966;7:182-6.
- 59 American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e éd., révision du texte. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- 60 Horowitz MJ. Flashbacks : images intrusives récurrentes après l'usage du LSD. *Am J Psychiatry* 1969;126:565-9.
- 61 Abraham HD. Phénoménologie visuelle du flashback au LSD. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:884-9.
- 62 Friedrich MU, Baughan EJ, Kletenik I, et al. Les lésions causant le syndrome d'Alice au pays des merveilles se mènent à un réseau cérébral commun reliant le corps et la perception de la taille. *Ann Neurol* 2024;96:662-74.