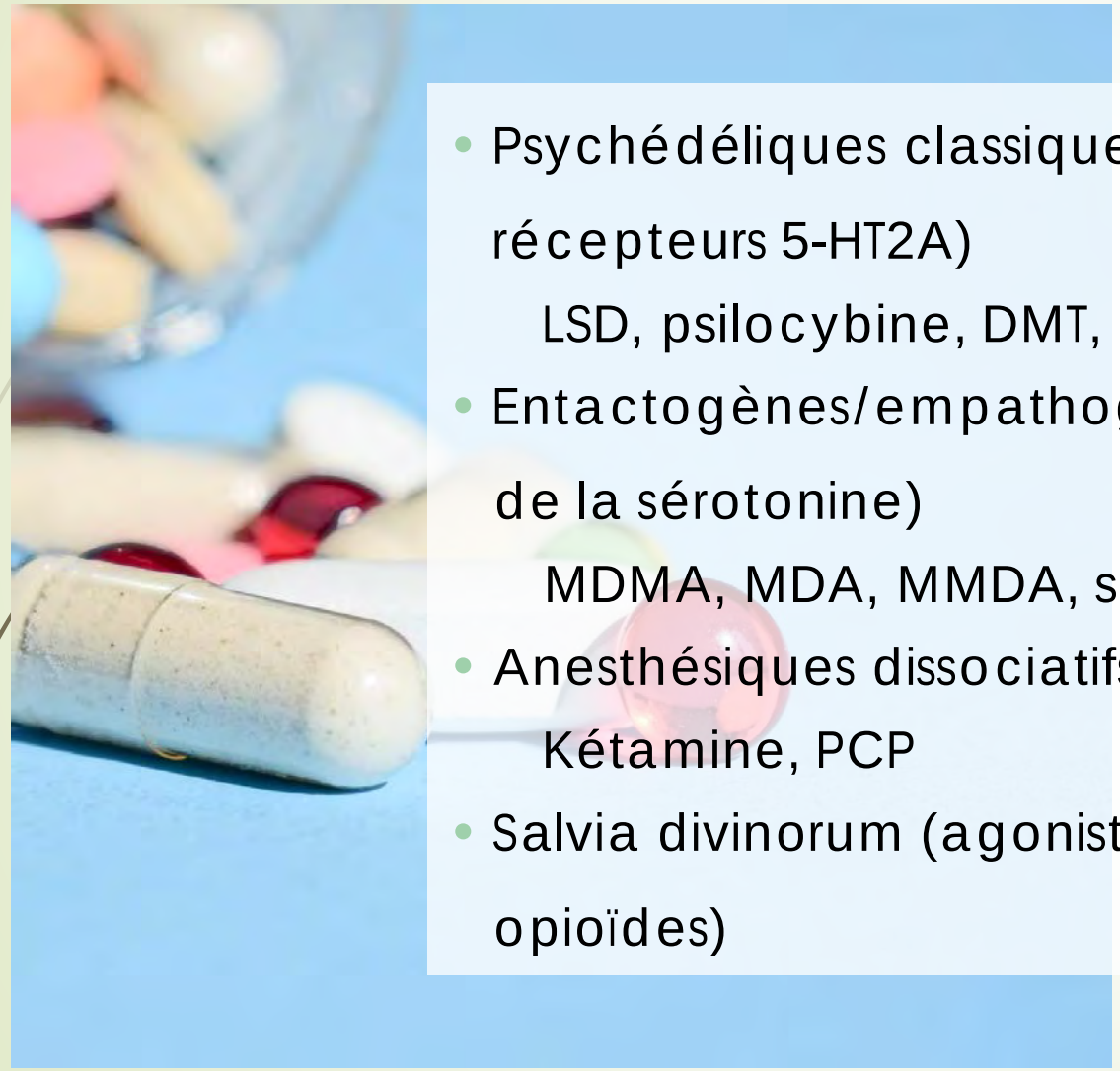
Les thérapies expérimentales : La psychothérapie assistée par psychédéliques

Mohamed Hachaichi

Médecin adjoint

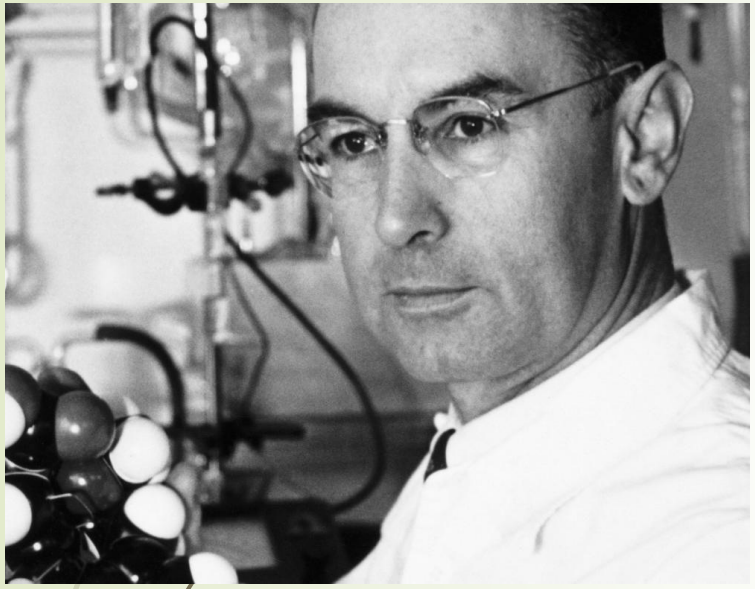
UTA Montreux. Fondation de nant

Psychédéliques



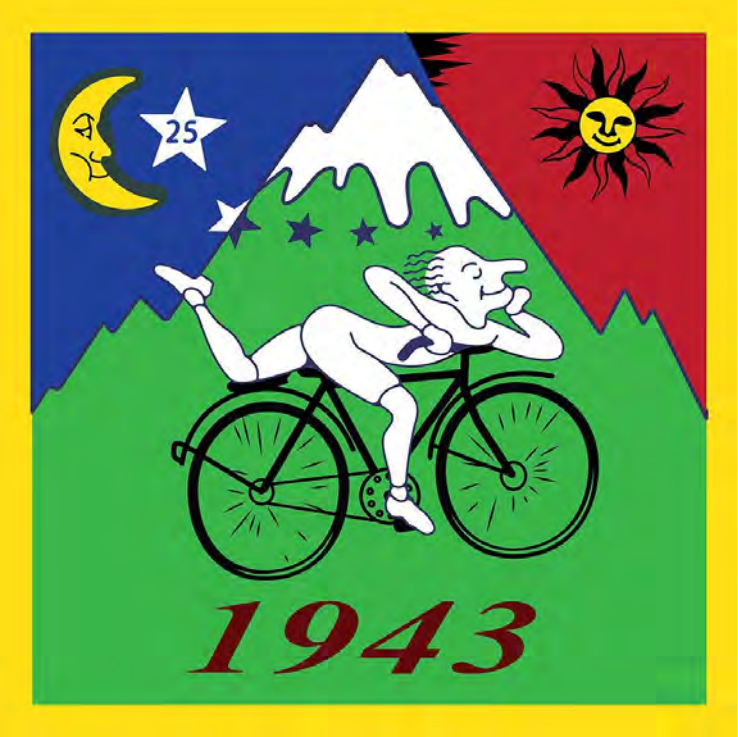
- Psychédéliques classiques (agonistes partiels des récepteurs 5-HT2A)
  LSD, psilocybine, DMT, mescaline
- Entactogènes/empathogènes (agonistes des récepteurs de la sérotonine)
  MDMA, MDA, MMDA, série 2C, etc.
- Anesthésiques dissociatifs (antagonistes de NMDA)
  Kétamine, PCP
- Salvia divinorum (agoniste des récepteurs kappa-opioïdes)

1ère ère psychédélique



Le LSD-25, ou acide lysergique diéthylamide, est synthétisé pour la première fois en 1938 par le chimiste suisse Albert Hofmann. Dérivé du champignon l'ergot de seigle, le LSD était utilisé dans des tests pharmacologiques sur la pression sanguine. Présentant des résultats peu probants, la molécule a vite été laissée à l'abandon. Cinq ans plus tard, le 19 avril 1943, Hoffman ingère volontairement une infime dose de LSD.

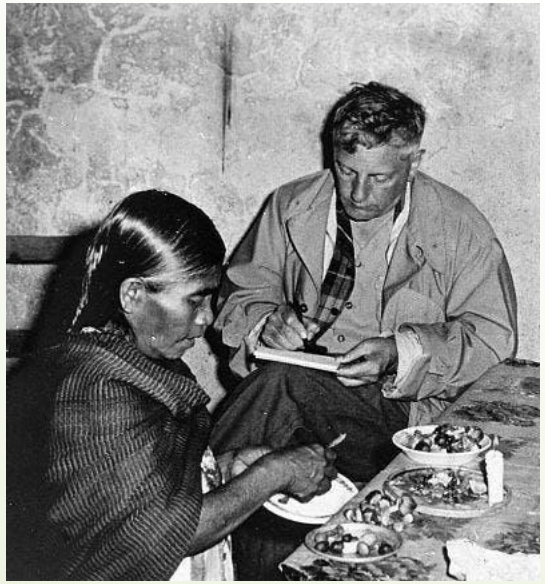
- C’est en rentrant chez lui à vélo que les effets se font ressentir : angoisse, étourdissement, rires, hallucinations. L’expérience vécue par Hofmann est connue comme le tout premier « trip » au LSD de l’histoire et marque le début des recherches sur cette molécule en Occident.

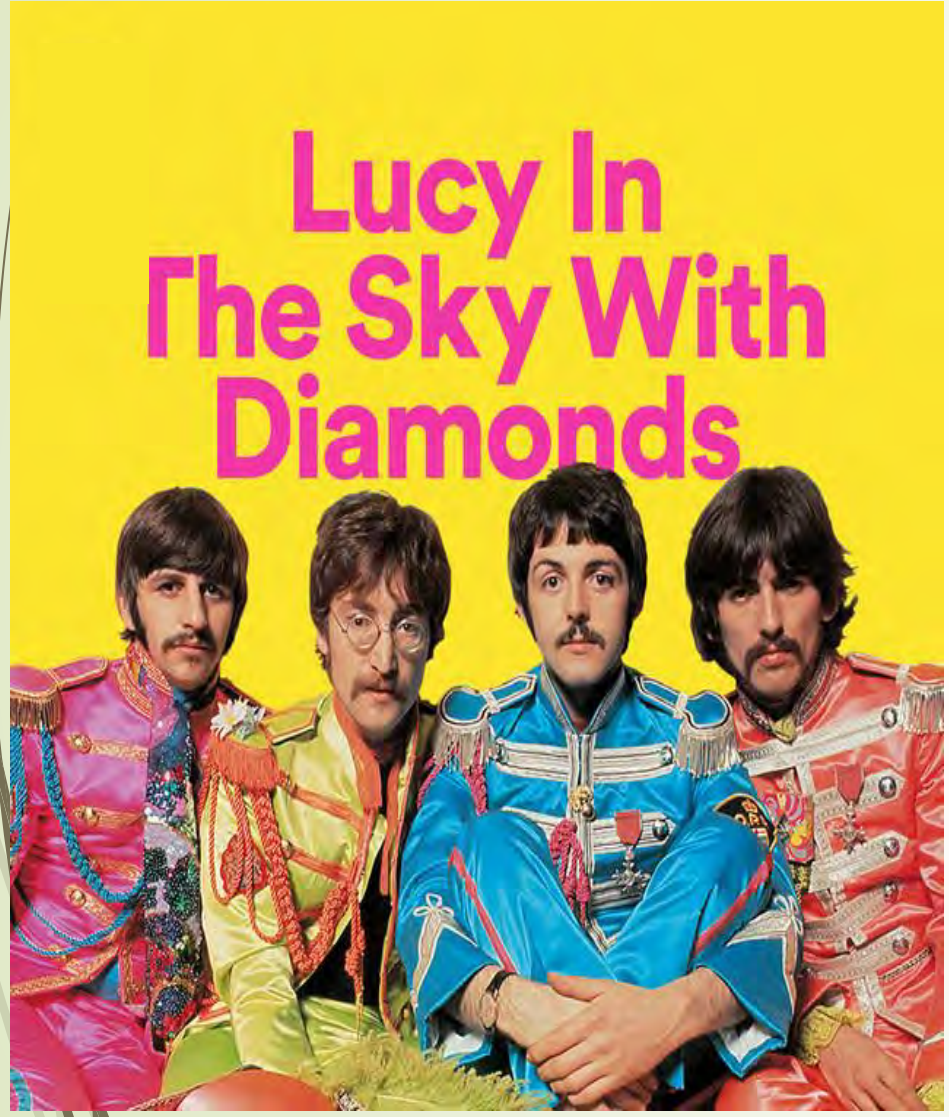


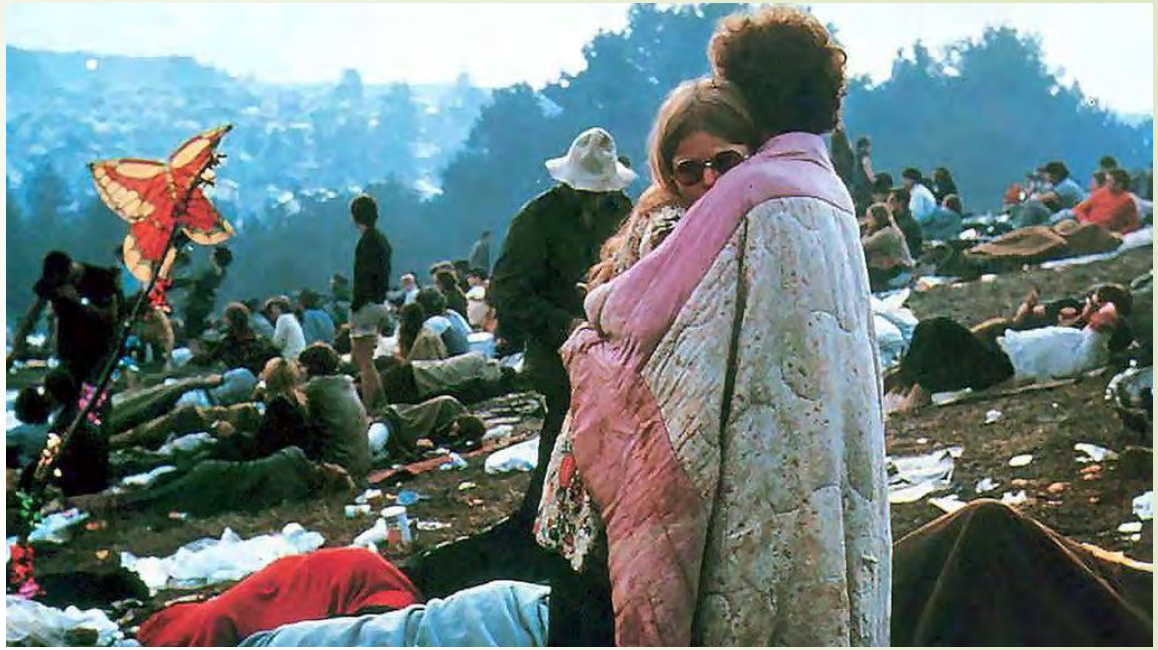
- L’Université de Zurich effectue une première expérience sur l’homme et publie un rapport en 1947. Le LSD est considéré comme une aide efficace pour le thérapeute: il met en évidence les problèmes des patients, alors qu’un tranquillisant les occulte.

1ère ère psychédélique

- 1957, Article de R. Gordon Wasson
- Rencontre avec la guérisseuse Mazatec Maria Sabinas
- Voyages en masse vers le Mexique après publication




Lucy In
The Sky With
Diamonds



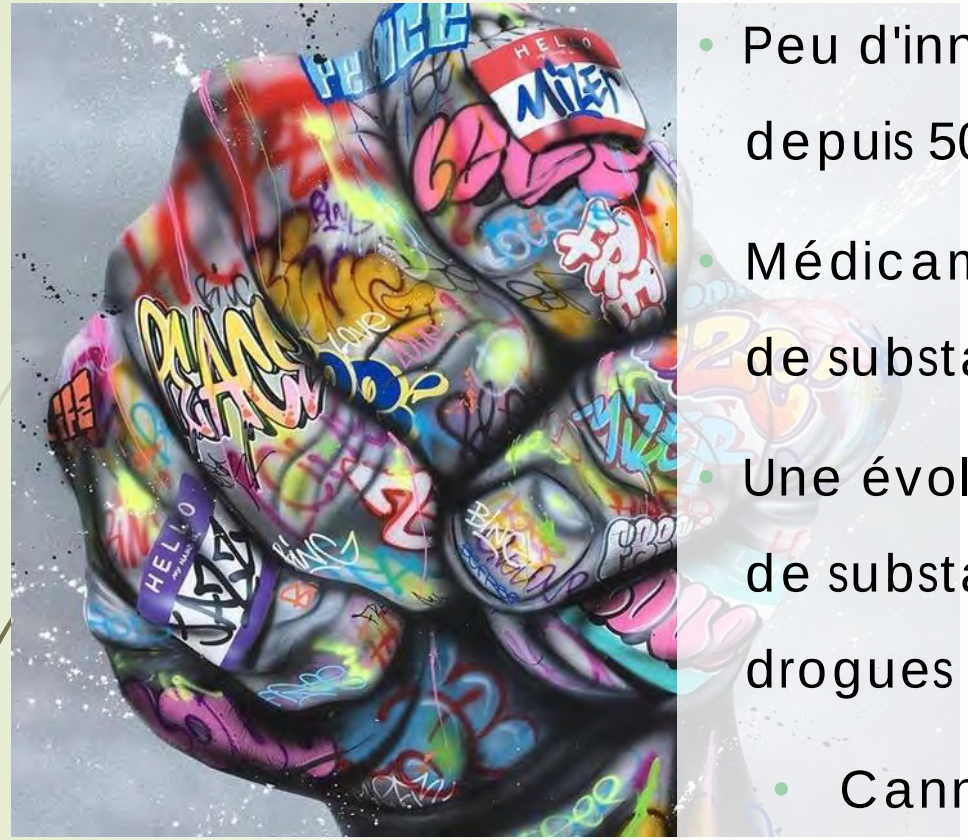
END THE
WAR
IN
INDOCHINA
VIETNAM
NOW

1970 “Drug Abuse and Prevention Control Act” : psilocybine et LSD placées dans la catégorie des drogues de l'annexe 1

… *présente fort potentiel d'abus, n’a pas d'usage médical reconnu et l'utilisation dans un cadre médical n'est pas sûre…*

Recherche clinique n’ést plus autorisée

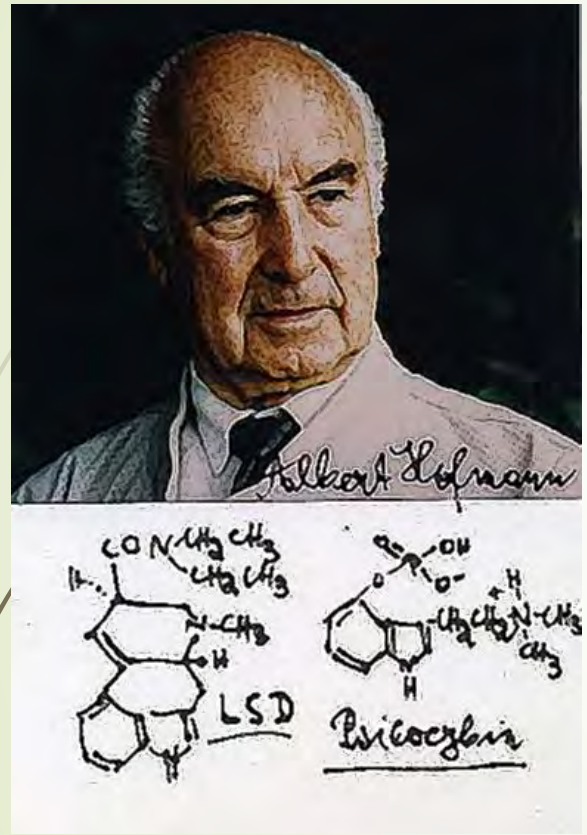
2ème révolution psychédélique



Nutt et al., 2020

- Peu d'innovations psychopharmacologiques depuis 50 ans
- Médicaments actuels généralement des dérivés de substances découvertes dans les années 1950
- Une évolution possible : reprise du développement de substances interrompu par la guerre contre les drogues
  - Cannabis
  - Kétamine
  - Psychédéliques sérotoninergiques (Psilocybine, LSD)

Psilocybine



1958

- Identification psilocybine et psilocyne par Albert Hofmann à partir de *Psilocybe mexicana Heim*

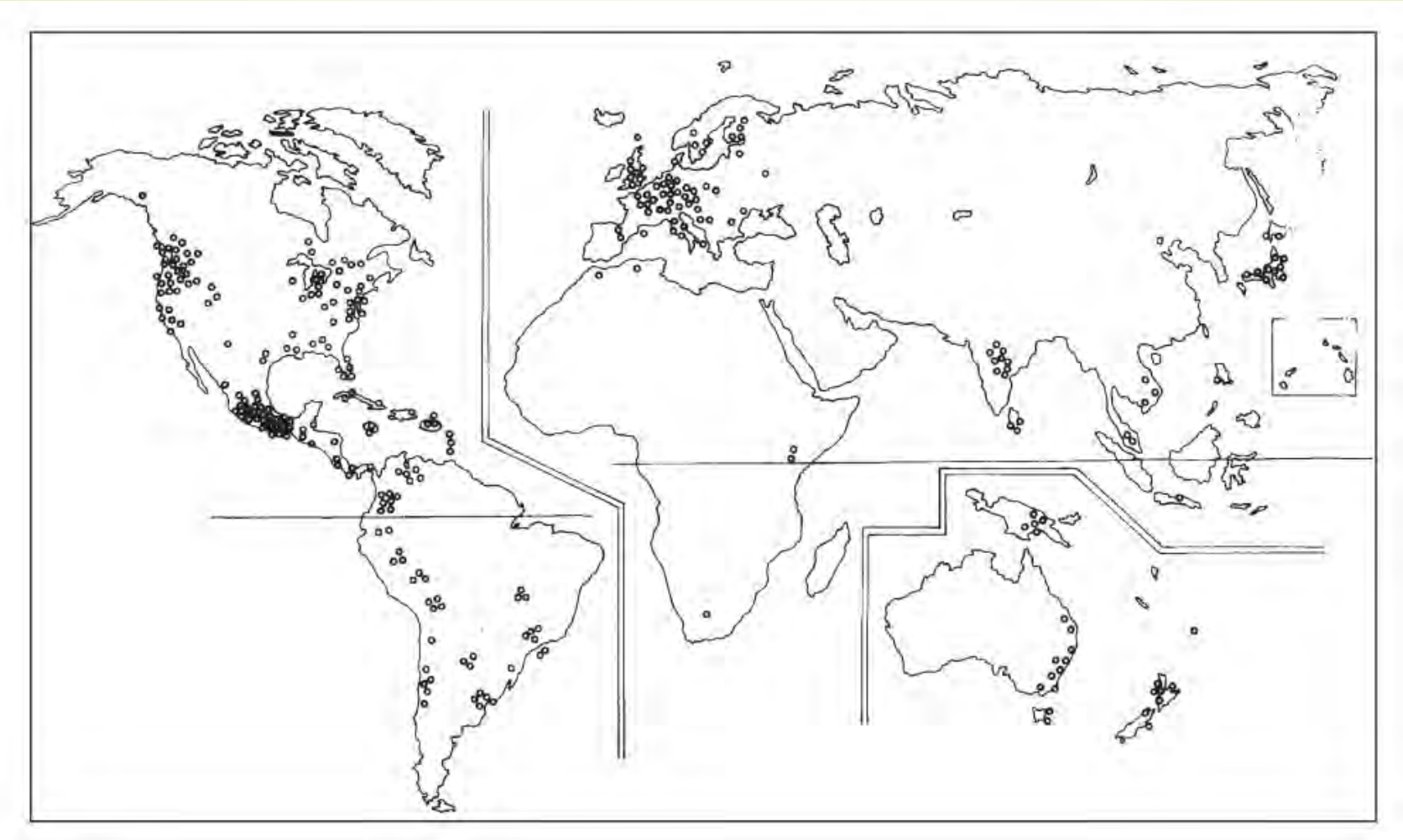
Psilocybine contenue dans …

Stropharia

Panaeolus

Psilocybe
>200 espèces

Carod-Artal, 2011

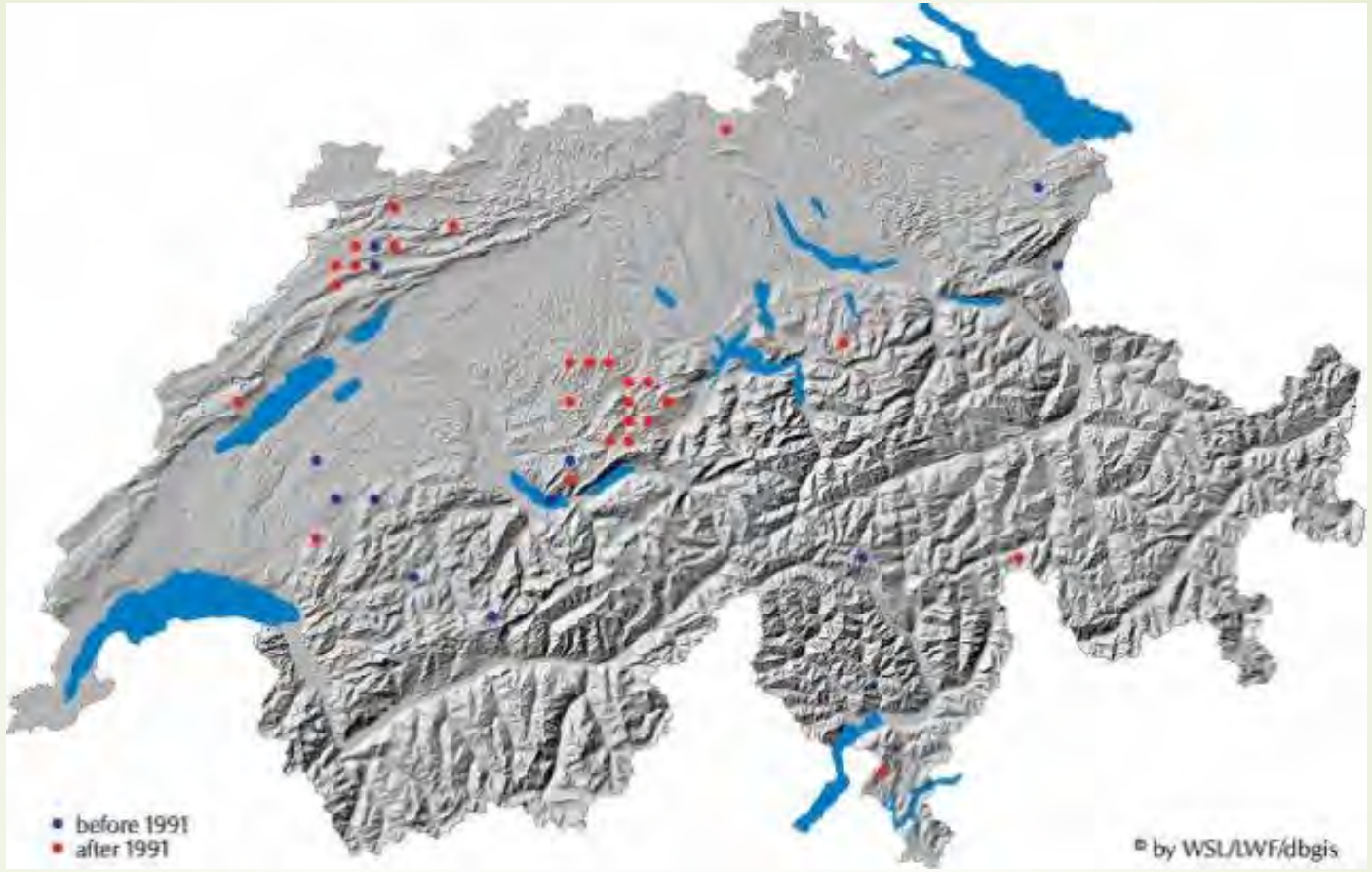


Psilocybe semilanceata

Le champignon

- Préfère les terrains bien drainés
- Mycélium immature sensible à l'excès d'eau
- Mycélium mûr demande beaucoup d'eau
- CH : pousse à la fin de l'été et en automne après des pluies
- Souvent autour de vieilles bouses de vache

Musshoff et al., 2000; Badham, 1984



evasion-artificielle.skyrock.com

Cultes du champignon

Temple de Déméter, Eleusis, Grèce

450 AEC

Historique psilocybine

Depuis ~1500 AEC, Amérique centrale

- Psilocybe cubensis (Teonanacatl)

Utilisés pour

Divination

Communion religieuse

Soins médicaux

Cultes du champignon

Chapelle de Plaincourault (XIIe siècle), Mérigny (Indre)

Psautier de Paris Eadwine, XIIe siècle

Abbaye de Montecassino, Xie siècle

Effets psychédéliques ?

- Augmentation sensibilité aux textures, aux formes, goûts et aux sons
- Perturbations visuelles (p.ex. éclairs, motifs de type kaléidoscope), pseudo-hallucinations
- Altération perception temps et espace
- Modifications conscience de soi
- Ego-dissolution et sentiment de fusion cosmique
- Sentiments d'*illumination,* d'*éveil spirituel*

Dimensions fondamentales expériences psychédéliques

altered state of consciousness ASC
état modifié de conscience

oceanic boundlessness (OBN)
sentiment océanique

anxious ego-dissolution (AED)
dissolution angoissante du soi

visionary restructuralization (VIR)
restructuration visionnaire

Preller & Vollenweider, 2018

Restructuration visionnaire

- Pseudo-hallucinations élémentaires et complexes
- Illusions
- Synesthésies (surtout audio-visuelles)
- Changement de signification des perceptions
- Réminiscence vivide de souvenirs

Preller & Vollenweider, 2018

- Correspond à un état d'ego-dissolution hautement agréable
- Comprend …
  - altérations des limites du moi
  - expérience d'unité et de transcendance espace et temps

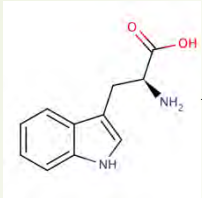
    Preller & Vollenweider, 2018
  - sentiment de compréhension intuitive
  - humeur élevée, béatitude, extase

Dissolution angoissante du soi

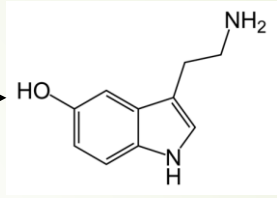
Preller & Vollenweider, 2018

- Caractérisée par désintégration du moi
- Sentiment de perte de contrôle
- Sentiment d'éloignement de l'environnement
- ≈ “bad trip”

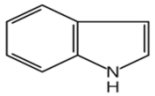
Structure indolique



Tryptophane

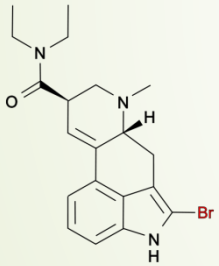


Sérotonine

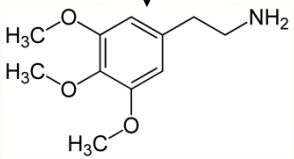


Indole

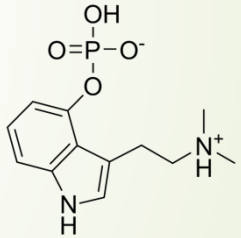
The indole structure



LSD



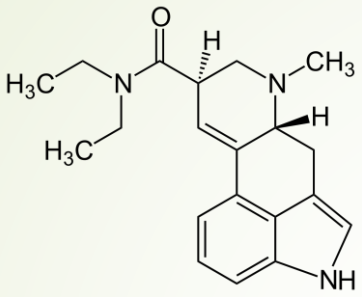
Mescaline



Psilocybine

Mescaline – a partial indole structure

LSD

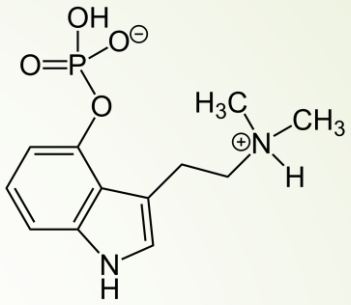


Début effet 30 - 60 min après la prise

Effet maximal après env. 1½ h

diminution progressive de l'effet jusqu'à 5 heures, l'effet peut être ressenti jusqu'à 12 heures

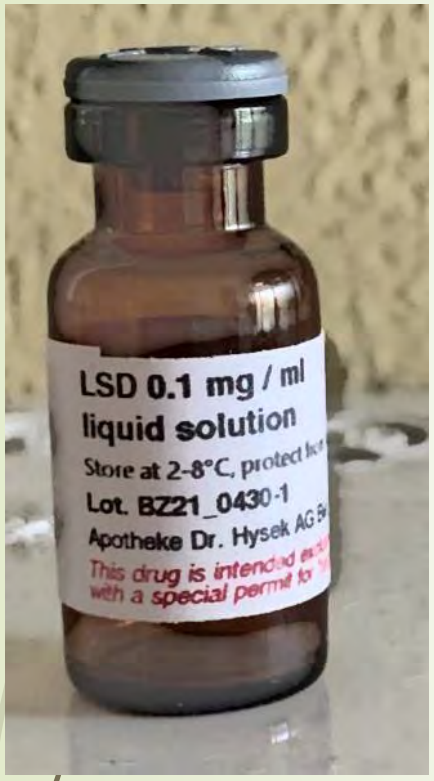
Psilocybin



Début effet 10 - 40 min après la prise

dure 2 - 6 heures

LSD



- Effets psychédéliques ⟷ agonisme partiel 5-HT2A
- Effets ressentis ≥ 20 µg
- Doses thérapeutiques 100-300 µg
- Tolérance rapide due à l'adaptation des récepteurs 5HT-2A
- Tolérance croisée avec la mescaline et la psilocybine

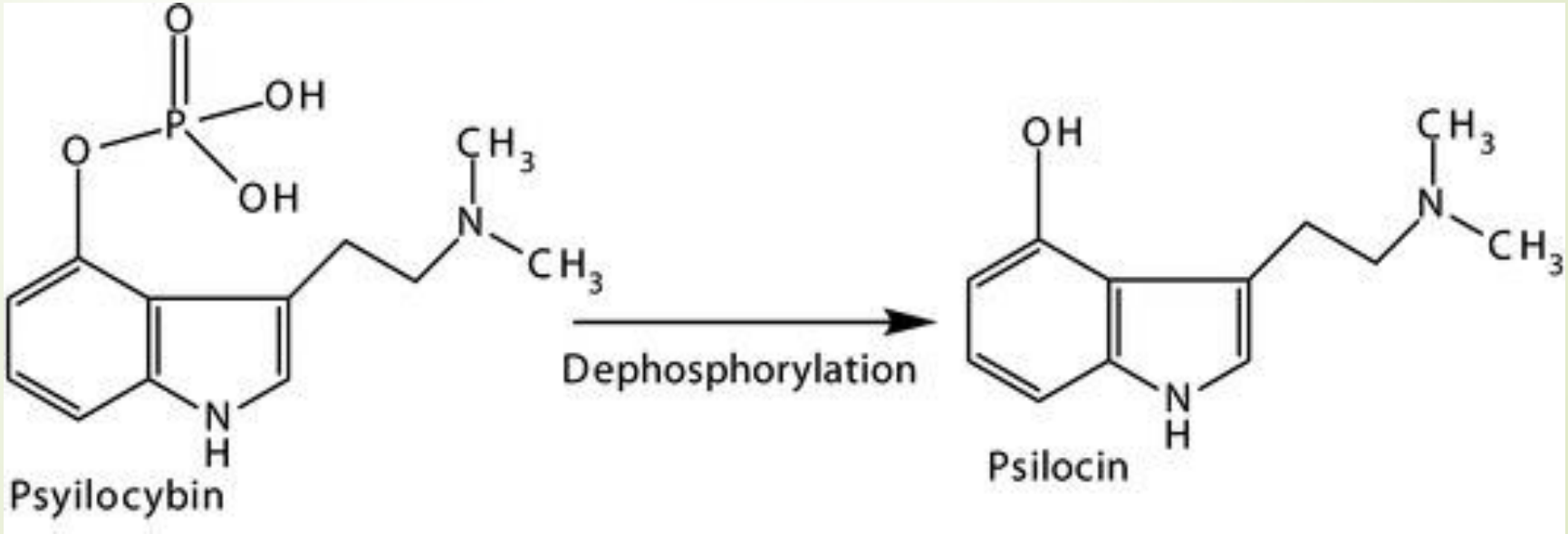
Psilocybine

- Agoniste 5-HT1A et 5-HT2A/2C
- Effet psychédélique à partir de ~5mg
- Dose habituelle : 15 - 35 mg psilocybine
- = 1g champignons secs
- = 10g champignons frais
- Dose mortelle ?

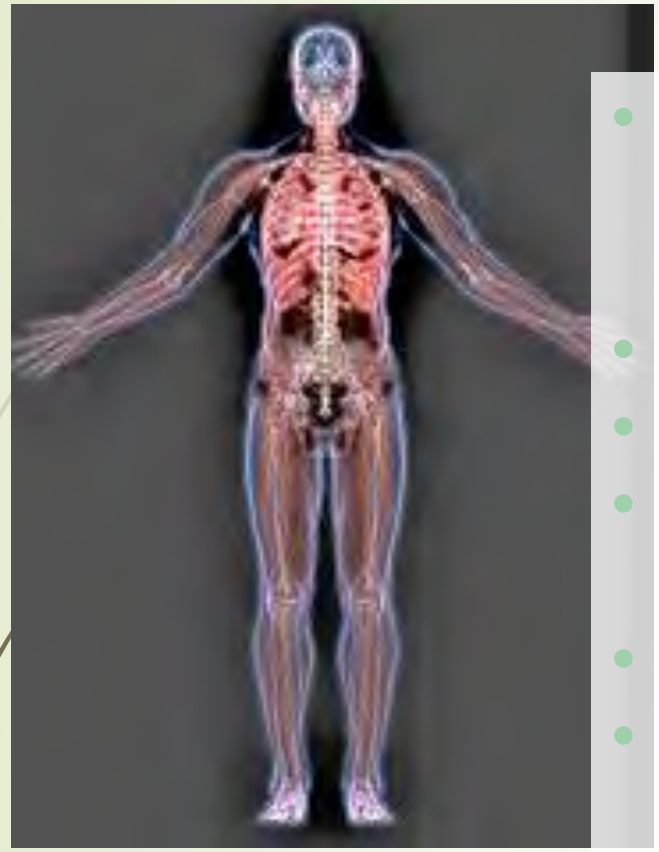
  LD50 pour souris 280mg/kg

Psilocybine

- *Prodrogue* convertie (surtout dans foie) en psilocine (substance psychoactive)



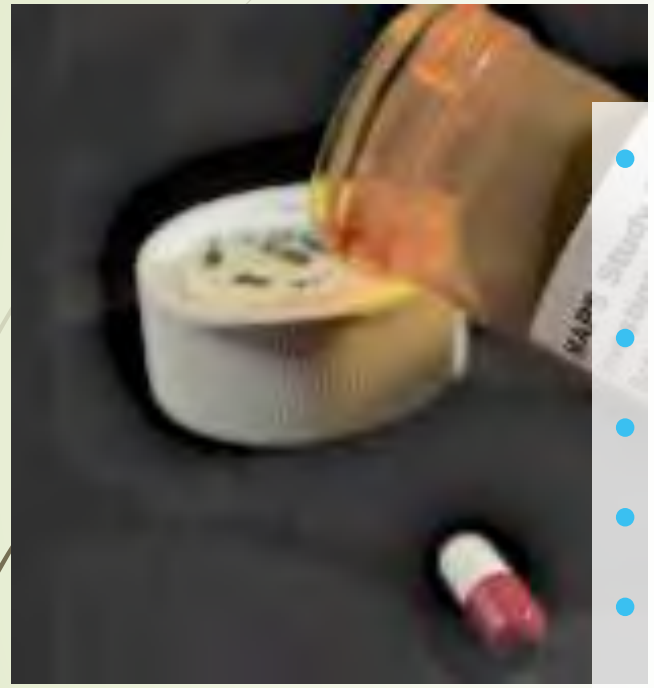
Effets sur fonctions physiologiques



- Initialement nausées, sueurs, sensation de chaud, palpitations, vertiges et/ou anxiété
- Paresthésies
- Mydriase
- ↑ fréquence cardiaque (~10/min) et tension artérielle (~20mmHg)
- Pas d'effet sur ECG, température
- Pas d'effet sur cortisol, prolactine, hormone de croissance

Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999; Passie et al., 2002; Hasler et al., 2004

MDMA



- Par voie orale, par injection ou par reniflage
- Effets durent 3 - 6 h
- Dose 75-125 mg
- effet maximal à 1-5h
- ↑ libération norépinéphrine, dopamine, sérotonine

- Combination MDMA / LSD = "Candy flipping"

MDMA

- Efficacité PTSD dans études phase III
- Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) a été accordé au Royaume-Uni

Mitchell et al., 2021; Doblin 2021; MAPS 2022

MDMA

Effets secondaires

- Tension musculaire
- Grincement des dents
- Nausées
- Troubles oculomotricité
- Frissons
- Hypertermie
- Défaillance rénale et hépatique

Ayahuasca

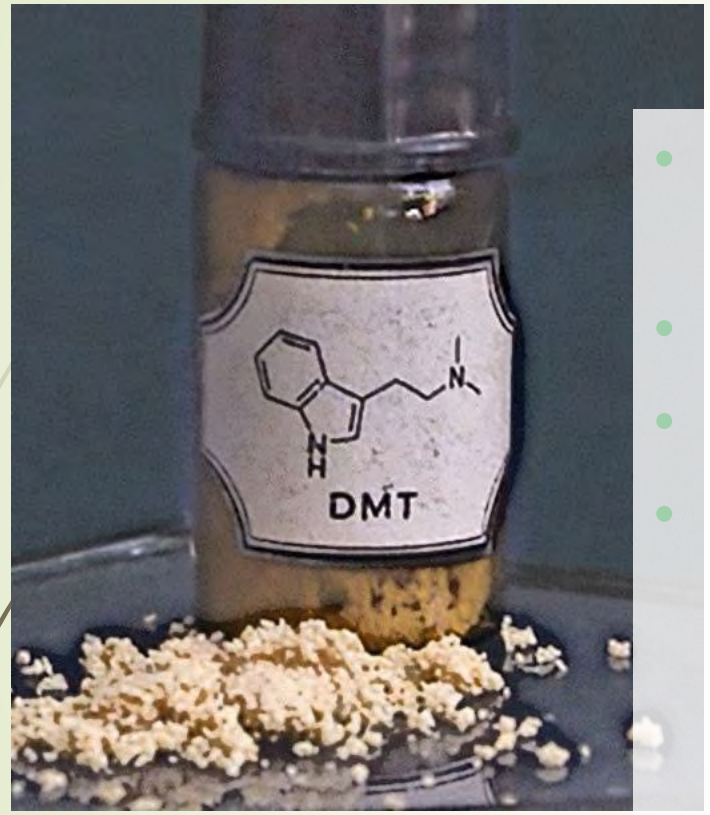
Psychotria viridis

DMT

Banisteriopsis caapi

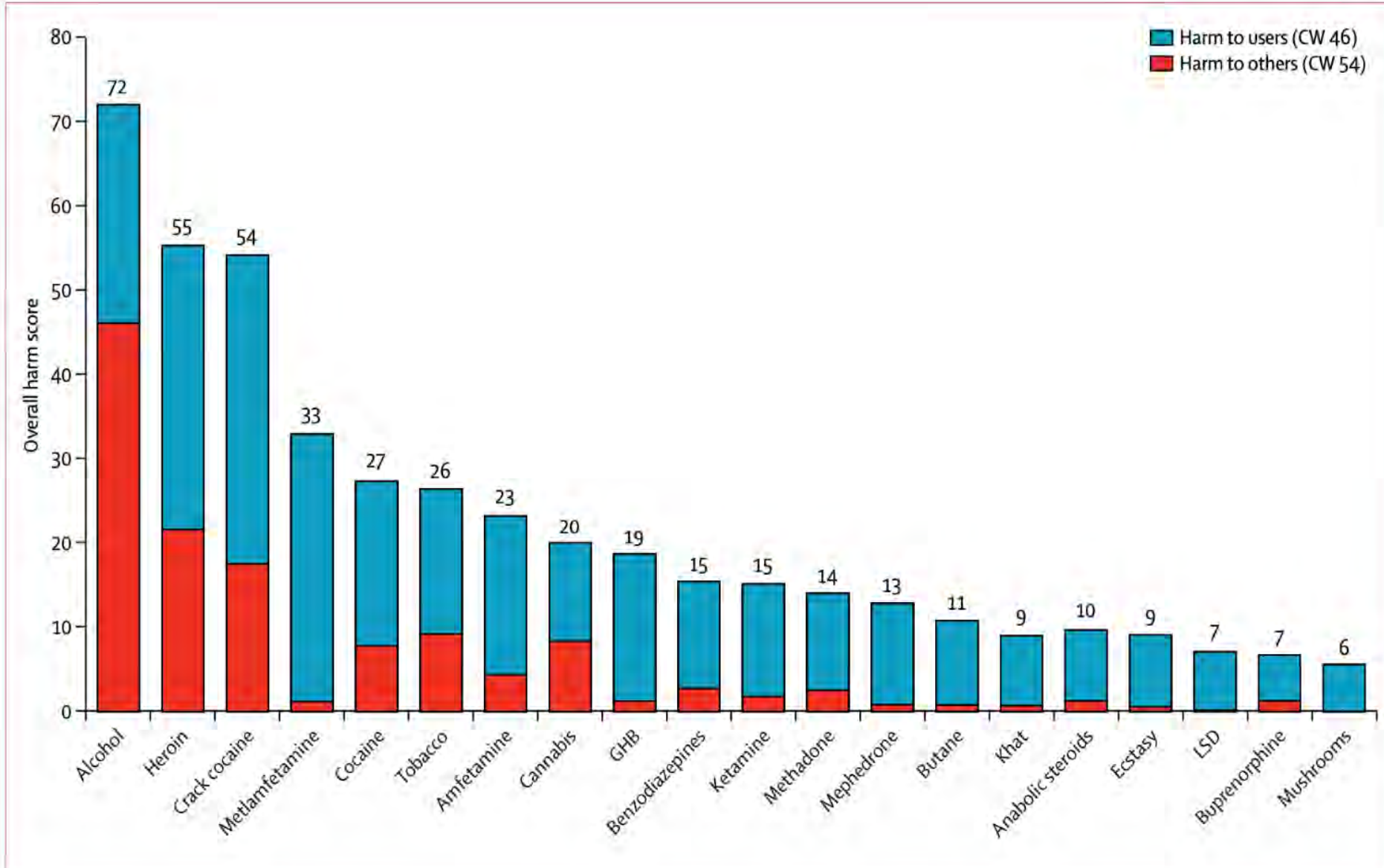
Harmin

DMT



- Agoniste sérotoninergique à courte durée d'action (30 min)
- Métabolisé par MAO
- Dose 60-150 mg
- DMT + harmine :
  - 45-60 jusqu'à pic
  - plateau 45-60 min
  - 1 heure d'effets décroissants
- Petites quantités de DMT dans liquide céphalo-rachidien humain, sang et urine

Risque

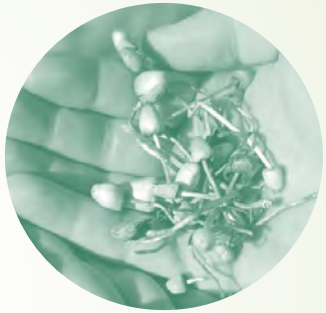


Nutt, 2010

Thérapie psycholytique

Développé en Europe
D'inspiration psychanalytique
Doses répétées faibles à moyennes
Thérapeute intervient en cours de séance

Thérapie psychédélique



Principalement étudié en Amérique du Nord
1-3 doses plus élevées
Peak experience
Thérapeute n'intervient pas pendant la séance

Mécanismes **d'action**

Biologiques

- ↓ contrôle top-down (y compris le DMN), ↑ connectivité inter-réseaux et ↑ remodelage synaptique accru

Psychologiques

- nouvelles perspectives, perception de soi modifiée, spectre émotionnel élargi, pro-socialité accrue

Trans-personnels

- sentiment de ne faire qu'un avec un ensemble plus vaste, euphorie, transcendance du temps/de l'espace

Bogenschutz & Ross, 2018; Bogenschutz & Pommy 2012; Bogenschutz & Johnson 2016; Griffiths et al. 2008; Maclean et al. 2011;
Bogenschutz et al. 2015; Garcia-Romeu et al. 2014; Ross et al. 2016; Griffiths et al. 2016

Orthopédie vs Disruption

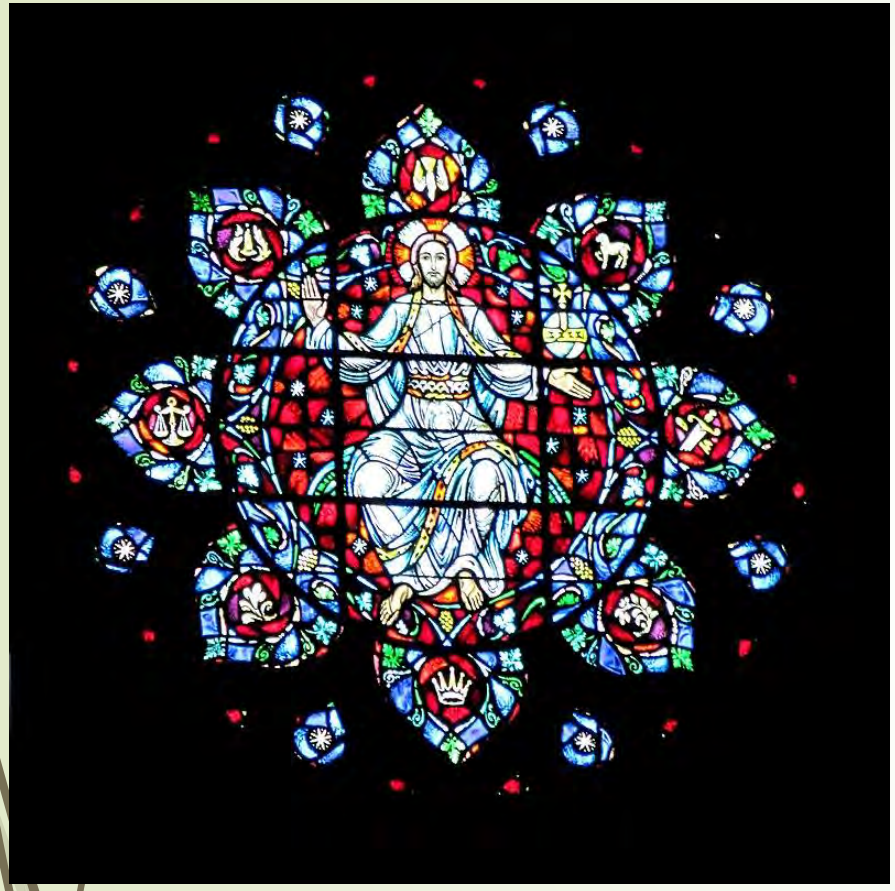
- Antidépresseurs standards protègent contre facteurs de stress qui induisent la dépression et la maintiennent.

  Correction progressive

- Thérapies psychédéliques ouvrent «fenêtres thérapeutiques»
  - Phénomènes de basculement entre différents ordres psychiques
  - Permettent insight et révision rapide des convictions fondamentales

Nutt et al., 2020; Carhart-Harris and Nutt, 2017; Tretter, 2021

Expérience significative



Pahnke, 1963; Griffiths, 2006

- Good Friday Experiment, 1963
  - Etudiants séminaire théologique
  - 30 mg psilocybine pendant le service
  - Changements positifs 25 ans après l’experience

- Psilocybine, sujets sains: 2002
  - 67 % déclaré que l'expérience était soit l'expérience la plus significative de leur vie, soit l'une des cinq expériences les plus significatives

Un traitement d'exposition

Thorens & Zullino, 2020

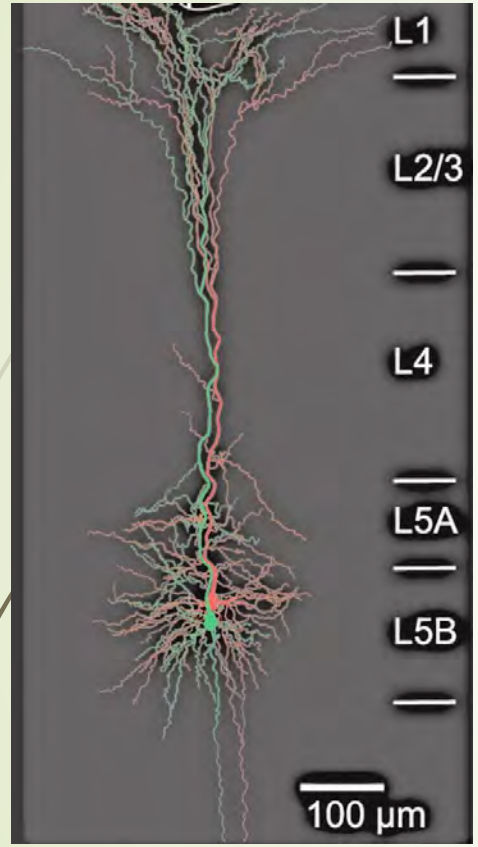
- Importance de l'expérience
- PAP un amplificateur de l'expérience psychothérapeutique par exposition à stimuli internes intenses et inhabituels
- Exposition non pas à stimuli externes, mais à stimuli internes
- Mauvaise exposition (set, setting) peut renforcer traumatismes (phénomène de sensibilisation)

Exposition particulière

Thorens & Zullino, 2020

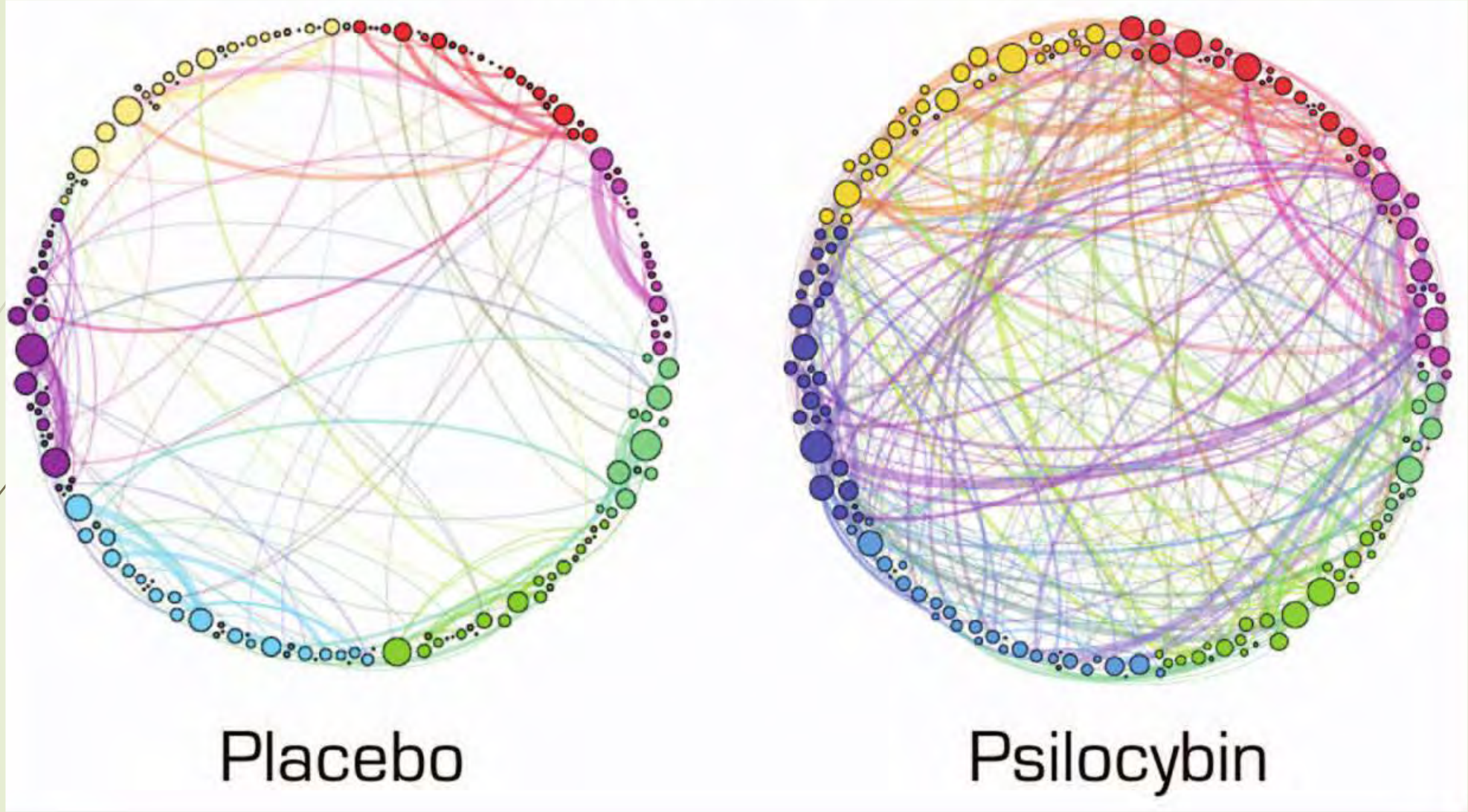
- Traitement d'exposition classique : répétition exposition → phénomène d'atténuation et de **prévention de la réponse**
- PAP : pour que l'événement soit marquant, il faut qu'il garde un caractère unique et spécial
- → expérimenter des sensations fortes nouvelles qui **devraient en principe être considérées comme un événement marquant unique**

Dérégulation /nouvelle régulation de l'activité corticale



Nutt et al., 2020

- Psilocybine stimule récepteurs 5-HT2A sur les cellules pyramidales de la couche 5
  - responsables de l'intégration corticale



Petri et al., 2014; Carhart-Harris, 2019

Possible selves

Auto-projections dans l'**avenir**

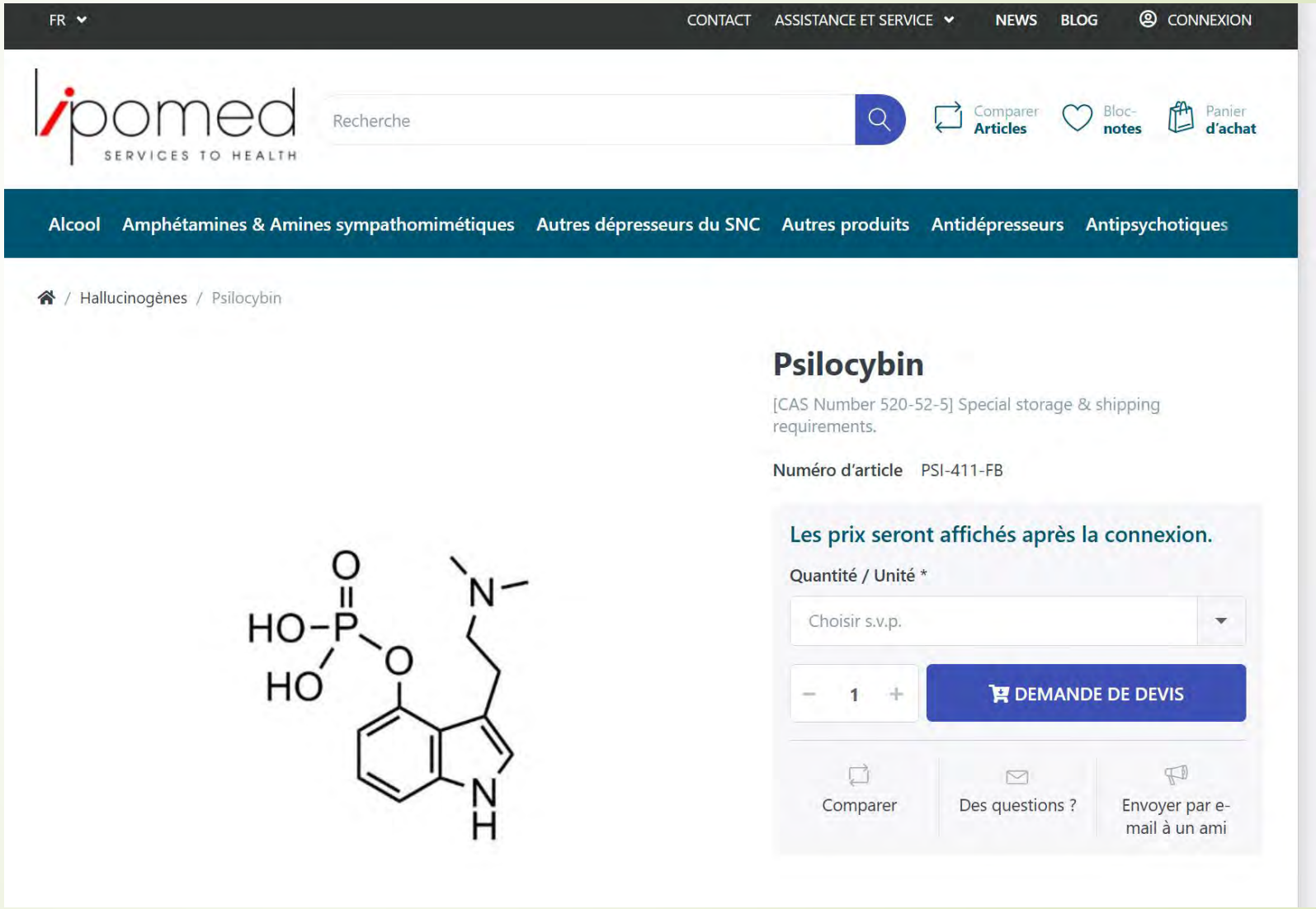
Règles déontologiques

- 1. Autorisations OFSP
- 2. Substances acquises légalement
- 3. Déclaration effets indésirables à Swissmedic
- 4. Encadrement psychothérapeutique en amont et en aval
- 5. Garantie d'un cadre médicalisé et possibilité d'une hospitalisation rapide
- 6. Indication basée sur les évidences
- 7. Pas de psychonautisme
- 8. Pas de proselytisme
- 9. Connaissances professionnelles
- 10.Facturation adaptée au compassionate use

Compassionate use

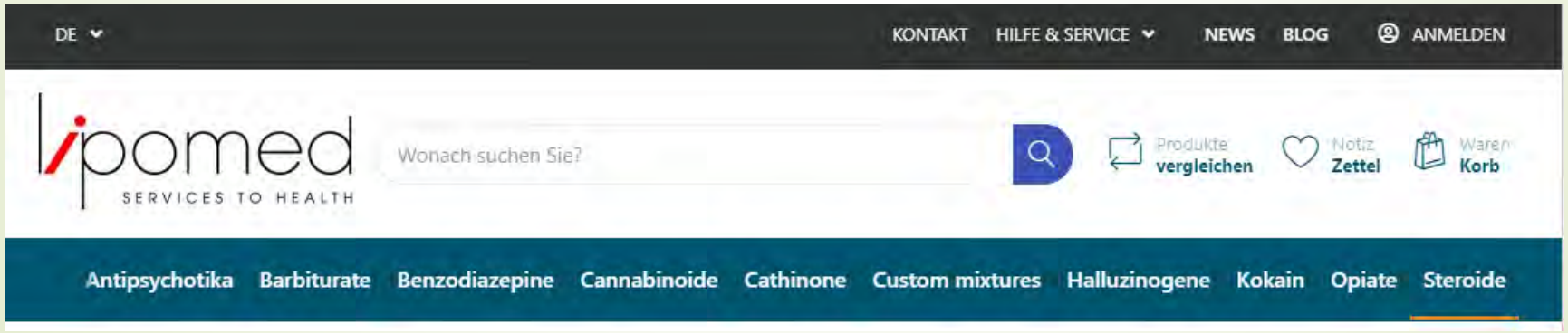
Capsule de 5mg

Dose 15mg ou 25 mg
(environ 100.- les 5mg)



LSD compassionate use

- LSD-tartrate: Lipomed AG, Arlesheim, Switzerland
- 100 µg ou 200 µg (100.- CHF les 100 µg)
- Solution buvable (1 mL) de LSD tartrate dans de l'eau et ethanol 20%



Fiole lsd 0.1mg/ml (100 microgrammes)

Indications actuelles

- Dépression résistante
- Anxiété et dépression liées à des diagnostics vitaux
- Addictions

Nutt et al., 2020; Carhart-Harris et al., 2018; Rucker et al., 2018; Bogenschutz & Ross, 2018; Bogenschutz et al. 2015; Johnson et al. 2014; Garcia-Romeu et al. 2014; Gasser et al. 2014; Gasser et al. 2015; rob et al., 2011; Ross et al. 2016; Griffiths et al. 2016; Moreno et al. 2006; Carhart-Harris et al. 2016

Surtout pour *troubles internalisés*

- Dépression, addiction, PTSD
- Croyances, biais et rituels excessivement dominants et résistants à la révision
- Psychédéliques : dérégulation et recalibrage des circuits qui encodent ces habitudes de pensée et de comportement (?)

Nutt et al., 2020; Carhart-Harris and Friston, 2019; Carhart-Harris, 2019

Enhancement

- Wellness
- Développement personnel
- Élargissement de la conscience
- Amélioration de l'humain
  - Humanisation (rendre plus humain, faire trouver le vrai humain dans la personne)
  - Transhumanisation (dépasser les limites de l'humain, rendre ainsi meilleur)

Niveaux de l‘expérience psychédélique

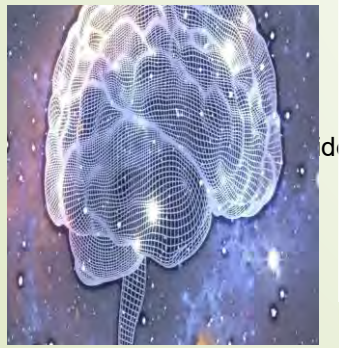
Changements perceptuels

Niveau collectif-psychodynamique

Images visuelles deviennent plus personnalisées, → reconstitution d'expériences et de souvenirs passés → libération émotions

Niveau symbolique existentiel

Idées, images eidétiques, environnement symbolisés
Thèmes souvent à connotations mythologiques



Niveau d'auto-transcendance

Profonde conscience d'unité, sans frontières
Intense perspective nouvelle et inconnue, chargée émotivement
Rencontre directe avec la réalité «ultime», sentiment de compréhension profonde de la nature

Set et Setting

Set

"Préparation" du patient

Structure personnalité

État émotionnel

Setting

Environnement physique

Contexte social et culturel

Compassionate use Procédure

Indication

Autorisation exceptionelle OFSP

Séances préparatoires

Séances psychédéliques

Intégration

Integration

- Fenêtre psychothérapeutique
- Création d'une narration
- Principales révélations/ conclusions
- Identification de nouveaux comportements que le patient souhaite adopter
- Expositions surtout dans les jours qui suivent la séance

Les psychédéliques, des révélateurs ?

Le soi qui existe
et
qu'on ignore

Le soi qui existe
et
qu'on cache

Les soi qui n'existent pas
mais
qui sont possible

Psilocybine et LSD
Status légal en Suisse

- Selon l'art. 8, al. 5, de la Lstup l'OFSP peut accorder des autorisations exceptionnelles pour des stupéfiants interdits pour
  - la culture, l'importation, la fabrication, la mise dans le commerce
- … s'ils sont destinés à :
  - une application médicale limitée
  - la recherche scientifique
  - au développement de médicaments

Demande d’autorisation exceptionnelle

Lettre qui argumente l’utilité et la nécessité de la prescription de la substance spécifique chez un patient donné

- Données concernant le patient (nom, sexe, date de naissance et adresse)
- Les diagnostics
- L’indication pour le traitement
  - Justification du traitement souhaité
  - Utilité <u>et</u> nécessité !
- La médication (LSD, psilocybine etc.) et sa posologie
- Durée envisagée du traitement, nombre d’applications prévues
- L’action souhaitée (p.ex. effet antidépresseur, relance d’un processus psychothérapeutique spécifique etc.)
- Provenance (producteur, pharmacie)

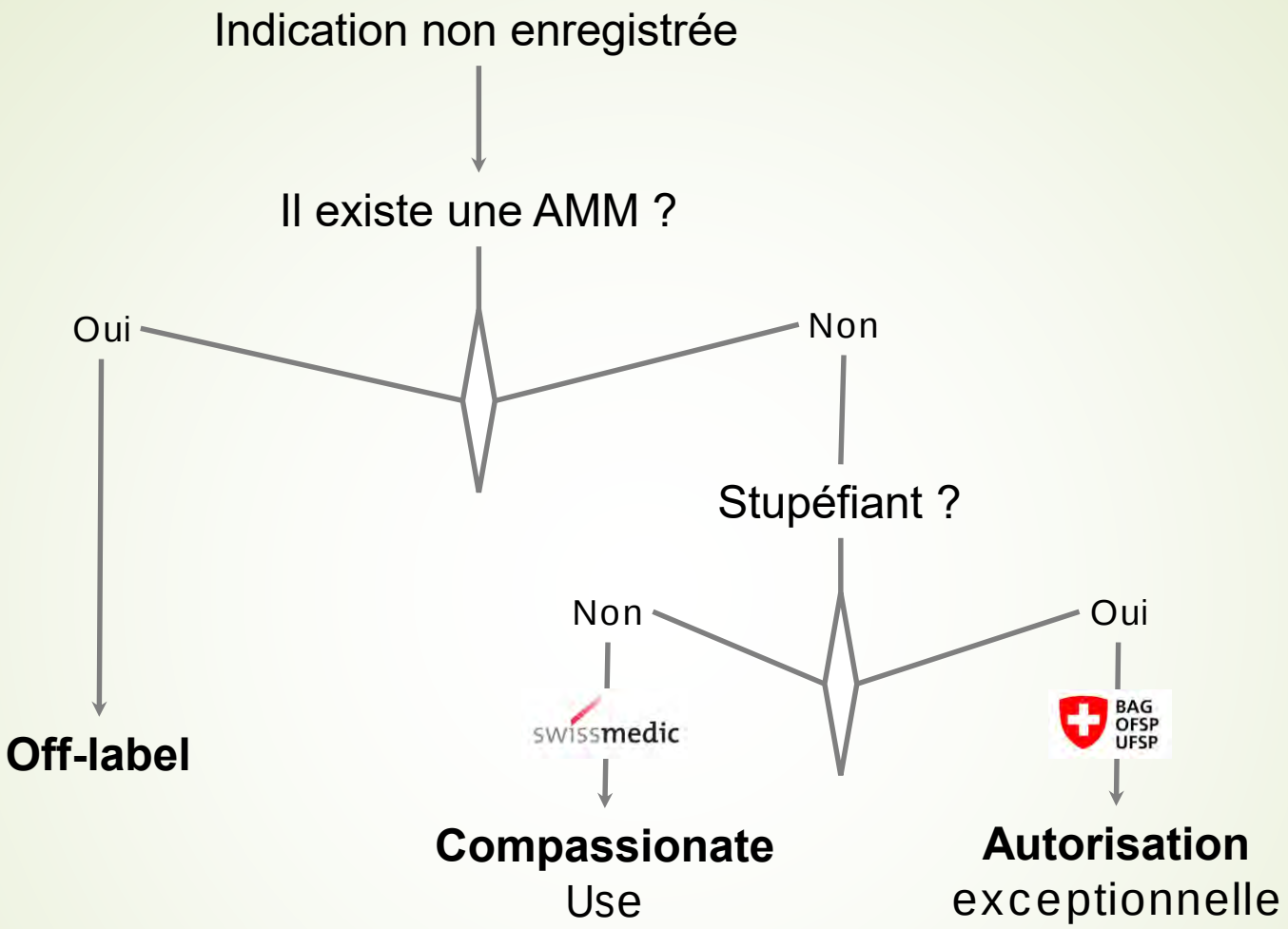
Psilocybine et LSD
Status légal en Suisse

- Substance psychotropes selon Art. 2, Art. 2a, Art. 2b Lstup
- Ordonnance de Swissmedic sur les stupéfiants, OStup-Swissmedic, Appendice d, Liste des stupéfiants prohibés
  - champignons hallucinogènes du genre conocybe, panaeolus, psilocybe et stropharia
  - 3-(2-diméthylaminoéthyl)-indol-4-ol (psilocine)
  - 3-(2-diméthylaminoéthyl)-indol-4-yl-dihydrogène phosphate (psilocybine)
  - LSD-25

Réglementation substances

Différents combats

- Réglementation produits thérapeutiques :
  - Ce qui peut être disponible en pharmacie
- Réglementation usage des produits thérapeutiques :
  - Qui peut utiliser les produits et sous quelles conditions
- Réglementation produits de consommation :
  - Ce qui peut être disponible
  - Qui peut utiliser les produits et sous quelles conditions
  - Qui peut produire, stocker, mettre en circulation

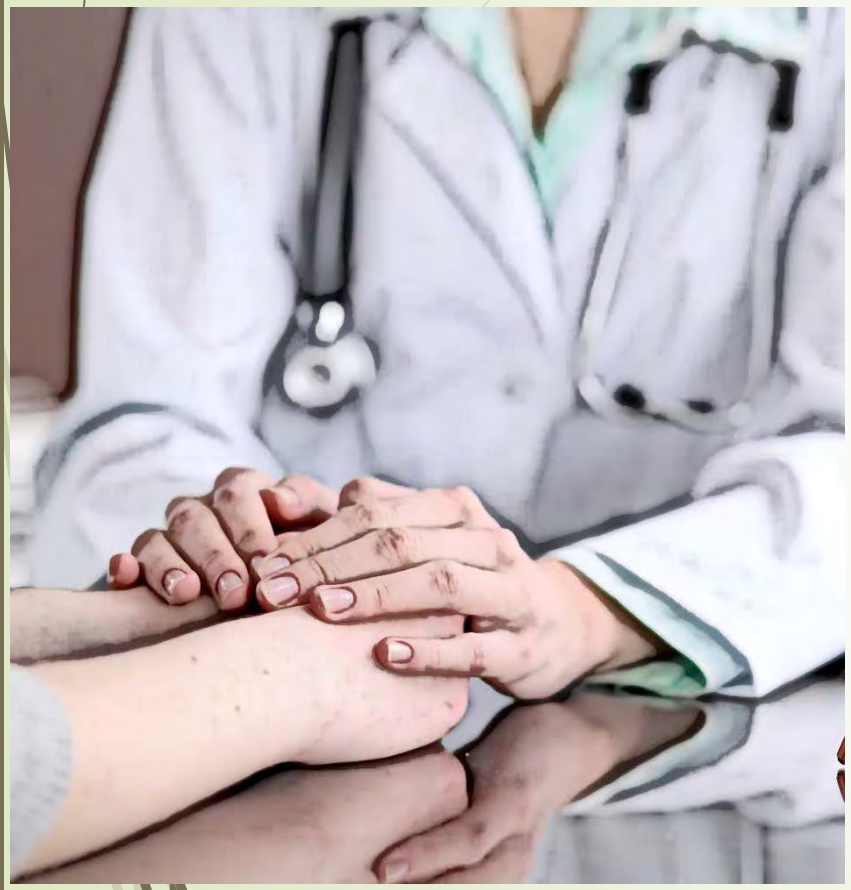

Indication non enregistrée
Il existe une AMM ?
Oui
Non
Off-label
Stupéfiant ?
Non
Oui
swissmedic
BAG
OFSP
UFSP
Compassionate
Use
Autorisation
exceptionnelle

Psychédéliques comme médicaments

- Si stupéfiant interdit est utilisé comme principe actif dans un médicament autorisé par Swissmedic (p. ex. Méthadone, Sevre-long® ou Diaphin® dans le cas d'une indication autorisée par Swissmedic)
- → autorisation exceptionnelle par l'OFSP pas nécessaire

- LSD et psilocybine pas (encore) autorisés en tant que médicaments par Swissmedic
- → autorisation exceptionnelle par l'OFSP toujours nécessaire

Usage compassionnel
Conditions



- Patients atteints de pathologies potentiellement graves
- Aucune alternative efficace actuellement autorisée en Suisse
  - interventions d'urgence
  - interventions ultima ration
- On peut s'attendre à un effet thérapeutique important
- Durée claire et justifiée
- Lieu de traitement / prescription est annoncé
- Consentement éclairé par écrit du patient
- Produit déjà autorisé un pays tiers ou bien est en cours d'autorisation en Suisse. Si ce n'est pas le cas, des résultats scientifiques solides doivent être disponibles

Questions non résolues

- Intégration dans les axes thérapeutiques
- Setting, „décoration“
- Musique
- Expérience personnelle du thérapeute
- Durée séance psychédélique nécessaire

- Traitements psychédéliques = psychothérapie relancée par intervention pharmacologique
- Intervention disruptive
- Importance séparation conceptuelle traitement vs *enhancement* et usage récréatif

- Formation de 2 jours au service d'addictologie du Prof Zullino au HUG 2x par année
- www.addictohug.ch
- www.aspt-association.ch
- swisspsychedelic.ch