

Les psychédéliques, des molécules interdites aux espoirs thérapeutiques pour la psychiatrie

Luc ZIMMER

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

CERMEP Imagerie du Vivant



Pas de liens d'intérêts pour cette conférence

Les traitements psychiatriques avant les médicaments

Entre 1930 et 1960

- Calmer
- Secouer
- Couper



Naissance de la psychiatrie biologique, Jean-Noël Missa, Editions PUF, 2006

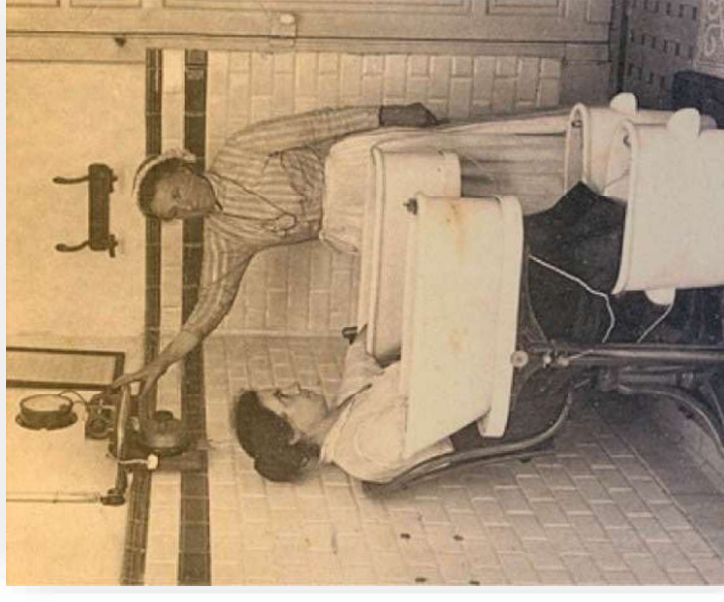
Calmer

Sédatifs (barbituriques, bromures, opium,...)

Abcès de fixation (thérébentine injectée)

Fièvres (bains chauds ou infection paludique)

(Julius Wagner-Jauregg, Prix Nobel 1927)



Secouer



Coma insulinaire par hypoglycémie

Convulsions avec un dérivé camphré

Electrochocs



Couper

Méthode de Walter Freeman, 1950-60



Psychochirurgie

Lobotomie

Section de la substance blanche
ou de connections



(Edgar Moniz, Prix Nobel 1949)

L'avènement de la psychopharmacologie

Les premiers neuroleptiques (1952)



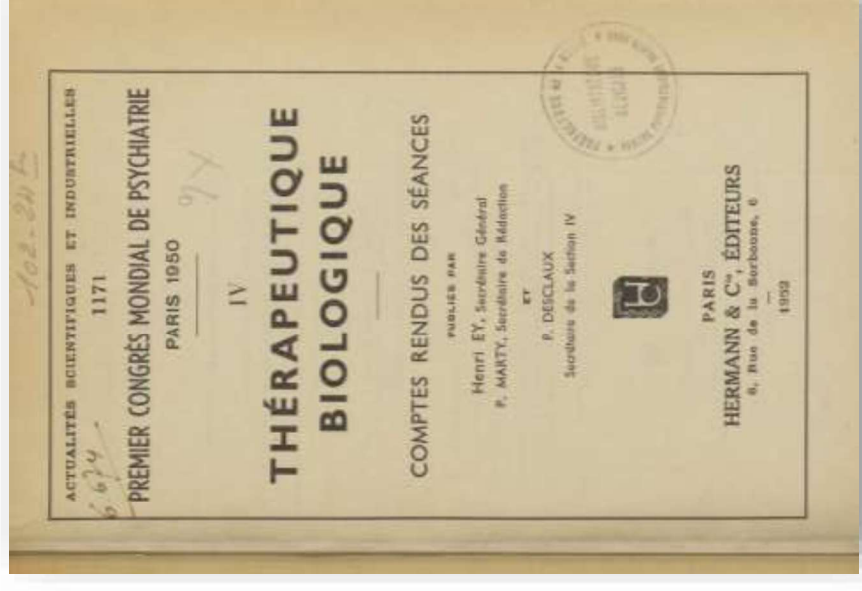
Ernest Fourneau



Henri Laborit



Jean Delay et Pierre Deniker



Les médicaments psychotropes actuels ont plus de 50 ans



Delay & Deniker, 1952



Kuhn, 1957



Janssen, 1955



Schou, 1954



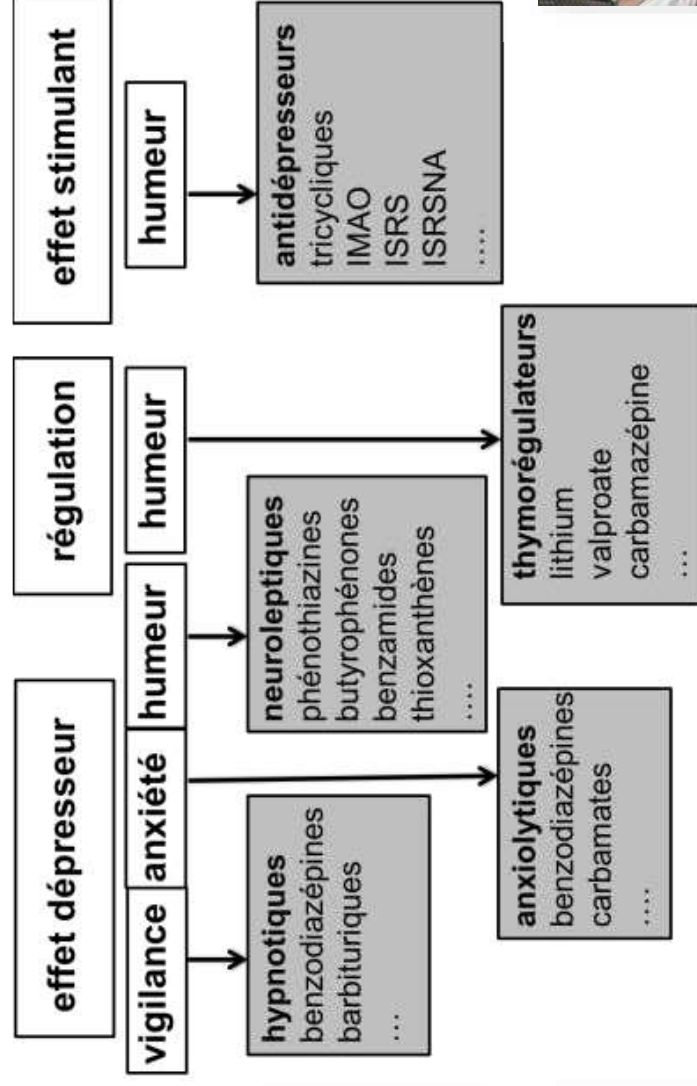
Axelrod, 1970



Molloy, Fuller, Wong, 1970

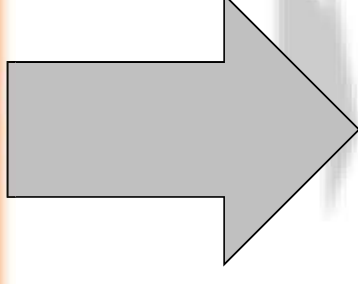
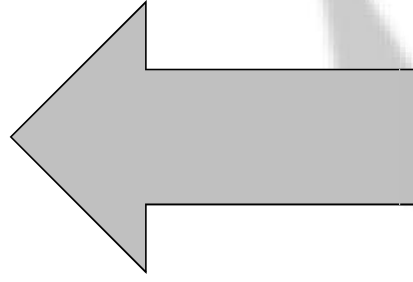


Glowinski, 1980



Une balance bénéfice/risque insuffisante

Efficacité
thérapeutique



Effets
indésirables



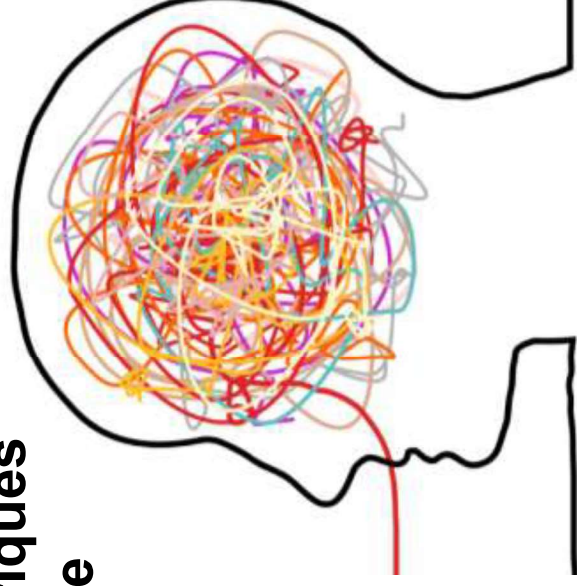
Un enjeu car la santé mentale nous concerne tous

13 millions

1/8

**Incidence mondiale des
troubles psychiatriques
dans le monde**

OMS 2023



**Prévalence des troubles
psychiatriques en France**

OMS 2023

1/4

**Français consommant des
médicaments 'pour le mental'**

Ministère de la Santé 2023

Mais..., les industriels investissent trop peu

Le désengagement des grandes entreprises pharmaceutiques menace le développement de nouveaux traitements pour les maladies mentales

Almost all Big Pharma have exited or significantly reduced psychiatry efforts

CNS drug failures

The Failure of Target-Oriented Drug Discovery

The Great Neuro-Pipeline Brain Drain

Tough Times For Neuroscience R&D

L'innovation est très complexe en psychiatrie

Difficulté du passage cérébral du médicament

Méconnaissance des mécanismes biologiques

Limites des modèles animaux

Absence de biomarqueurs

Difficultés des essais cliniques

Fragilité de la classification des maladies

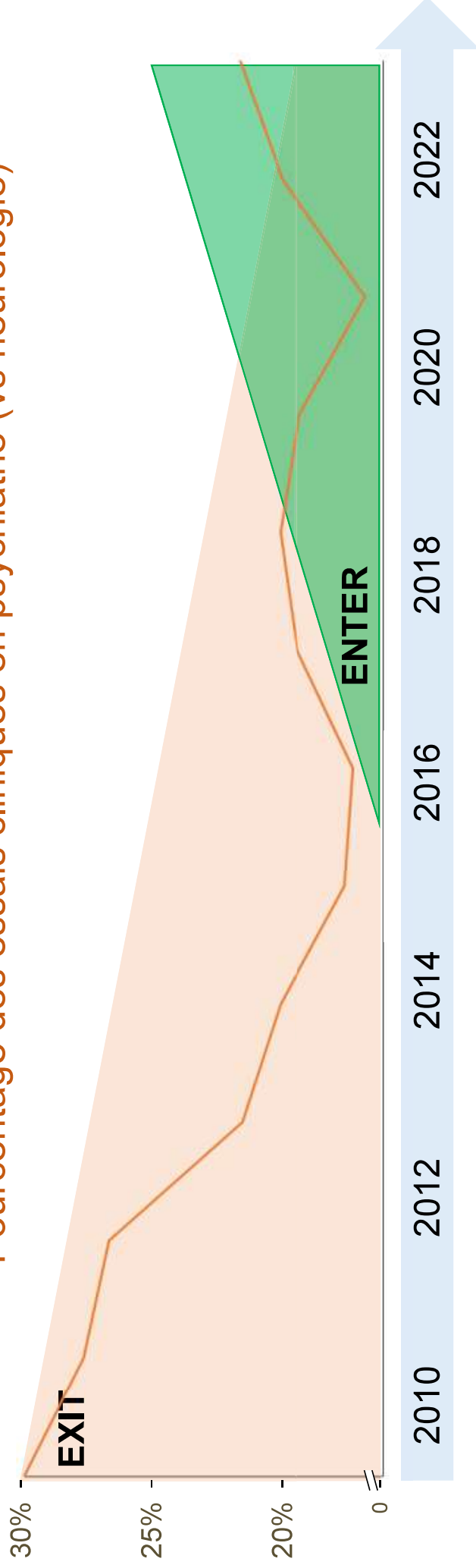
Craintes médico-légales et stigmatisation

...



Vers un nouveau dynamisme de la recherche ?

Pourcentage des essais cliniques en psychiatrie (vs neurologie)



Based on an analysis of any industry-funded Phase 2-3 trial within psychiatry and CNS as therapeutic area initiated between 2010-22 (source: Trialtrove, Citeline)

(Re)découvrir les psychédéliques

BMJ

VIEWS & REVIEWS

PERSONAL VIEW

Psychedelic drugs should be legally reclassified so that researchers can investigate their therapeutic potential

Trials of physiologically safe and non-addictive drugs such as LSD are almost impossible, writes **James J H Rucker**, calling on the authorities to downgrade their unnecessarily restrictive class A, schedule 1 classification

James J H Rucker specialist registrar in adult psychiatry and honorary clinical lecturer, MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London, SE5 8AF

Psychedelic drugs are poised to be the next major breakthrough in mental health care.

—Scientific American, August 2014



Hallucinogène *versus* psychédélique



Hallucinogène

Substance qui suscite selon la dose des modifications des perceptions essentielles, notamment visuelles et auditives, ainsi que des perturbations de l'humeur



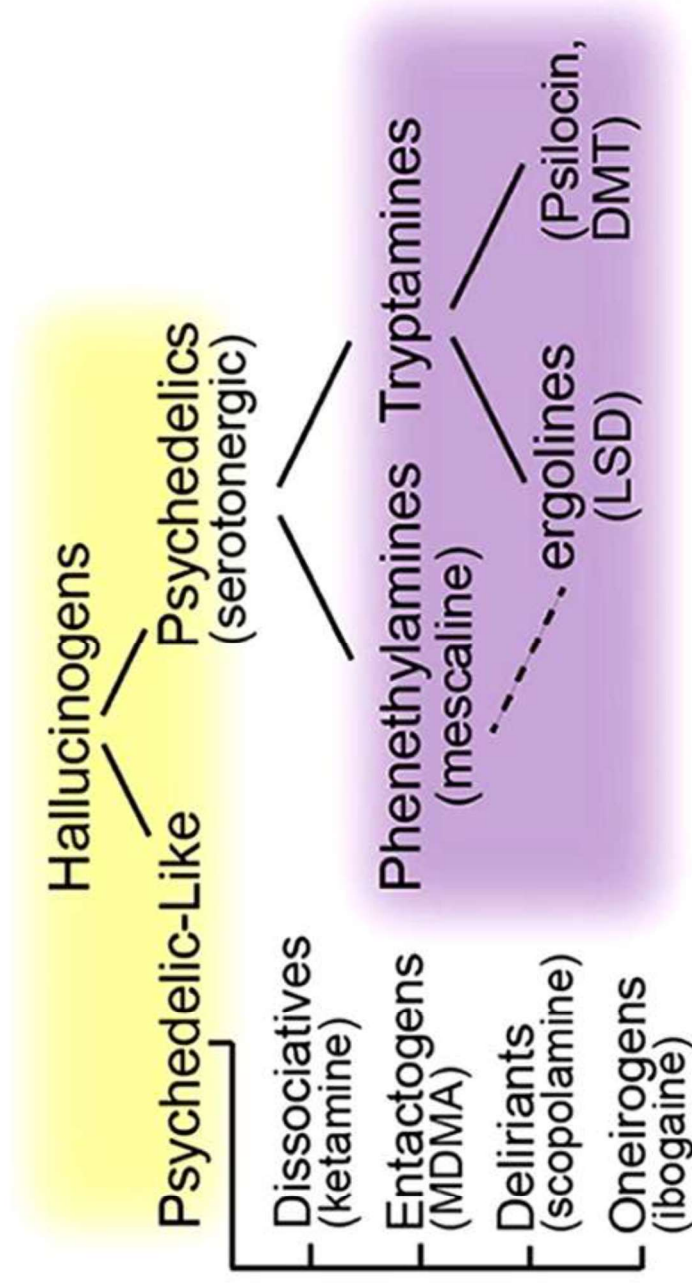
Psychédélique

De l'anglais 'psychedelic' ('qui révèle l'âme'), terme inventé en 1957 par le psychiatre H. Osmond et l'écrivain A. Huxley; dérivé du grec psyché ('âme') et de déloô ('montrer, rendre visible')

Hallucinogène *versus* psychédélique



Eskétamine
antidépresseur
(non abordé)



Au début, les champignons hallucinogènes...



Sédatifs
(opium, ...)



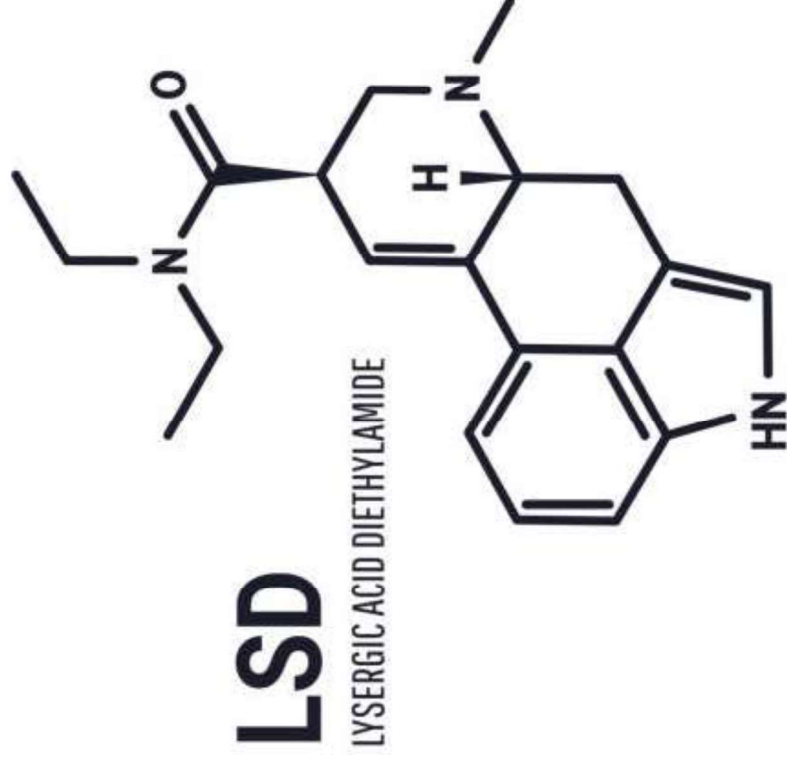
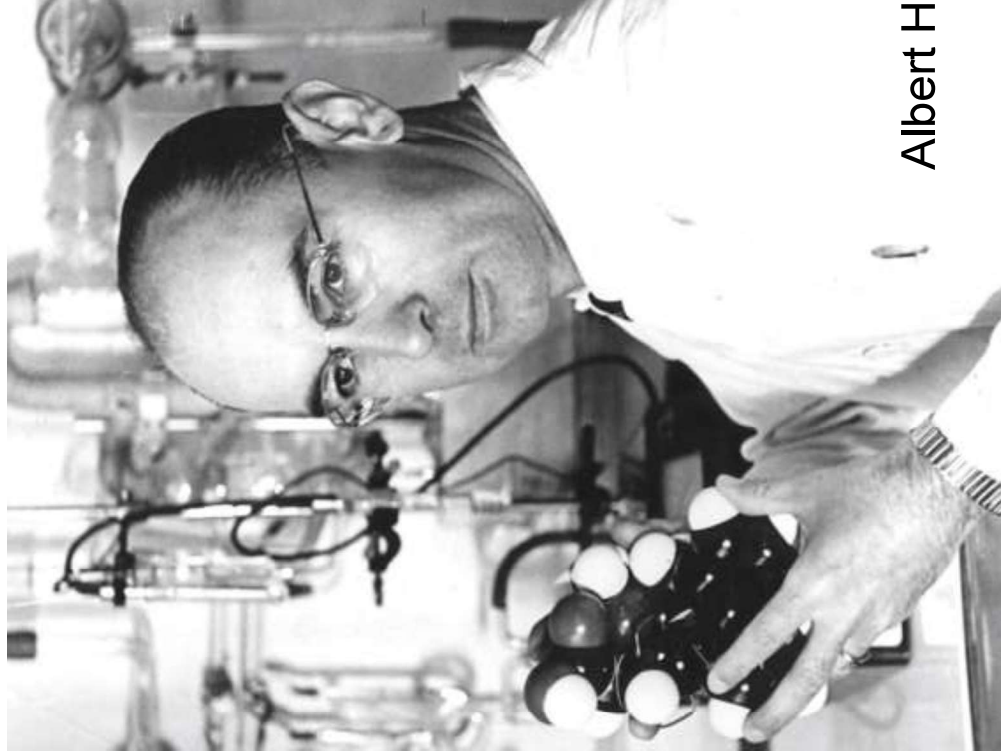
Stimulants
(coca,)



Hallucinogènes
(psilocybine, ayahuasca ..)

Utilisations rituelles ancestrales des plantes et champignons
(Travaux de Roger Heim, Muséum d'histoire naturelle, 1966)

La découverte du LSD



Albert Hofmann, Sandoz, Bâle, 18 avril 1943

La découverte du LSD



19 avril 1943, prise de 250 µg (!!)



1943

«J'avais du mal à parler de manière intelligible. J'ai demandé à ma laborantine de m'escorter jusque chez moi. Sur le chemin, mon état a commencé à prendre des proportions inquiétantes. Tout ce qui entrait dans mon champ de vision tremblait et était déformé comme dans un miroir incurvé. J'avais l'impression de ne pas avancer. Pourtant, la laborantine m'a raconté plus tard que nous avions voyagé très rapidement.»



Le LSD comme médicament (1950-1965)



40000 patients sous LSD

- alcoolisme
- dépression
- schizophrénie
- autisme



LSD pris par des psychiatres pour halluciner

Le LSD et la contre-culture 'acid'

Timothy Leary



Harvard, 1961



'Ouvrez vous,
harmonisez vous,
détachez vous.'

Human Be-In, San Francisco, 1967

Le LSD et la contre-culture 'acid'



Soirées 'acid tests'

Bus des Merry Pranksters



Le mythe de la chanson
LSD des Beatles



Wes Wilson
Fillmore Auditorium
San Francisco, 1967

La panique morale et l'interdiction du LSD



ILLEGAL

" Les drogues psychédéliques provoquent la panique et la folie temporaire chez les personnes qui ne les ont pas prises. "

La panique morale et l'interdiction du LSD

Le Monde

ARCHIVES

L'intoxication par le L.S.D. devient un problème de masse

Publié le 22 novembre 1966

Conduisant à une désadaptation des sujets, ces drogues, si elles sont prises à doses répétées, mènent rapidement à un état de décrépitude sociale et physique auquel il ne semble pas possible d'échapper, quoi qu'en disent les prosélytes.

Ce long exposé des motifs montre l'existence d'un danger réel qui concerne la société tout entière et qui mérite qu'elle s'en préoccupe.

PARIS
MATCH

Les adeptes croient devenir des surhommes... et la nuit de la renouance tombe sur eux.

L.S.D.
NOUVEAU PERIL POUR L'HUMANITE

1966

L'utilisation secrète du LSD par les USA



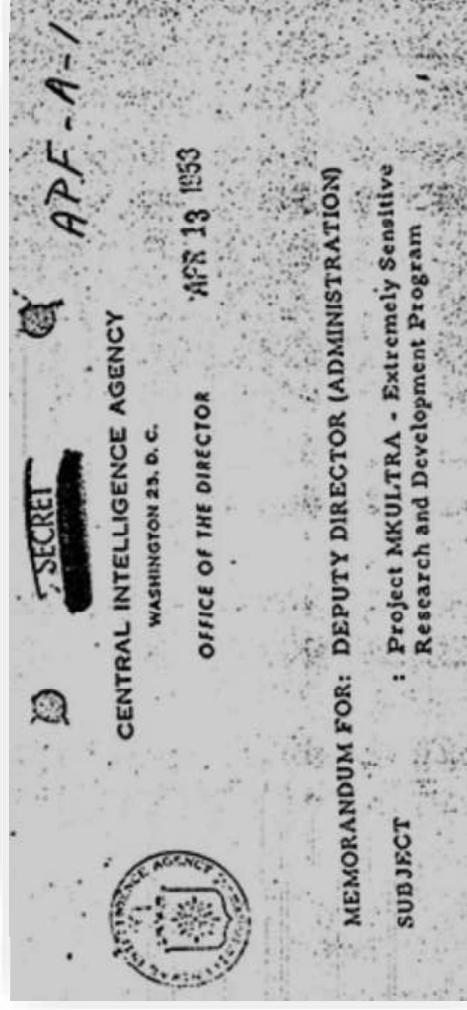
La CIA cherche la clé du contrôle mental



Hubertus Strughold
Physiologiste nazi
exfiltré aux USA



Sidney Gottlieb
Chimiste de la CIA
directeur du programme MK-Ultra



Recherche de produits comme

- sérum de vérité
- incapacitant temporaire ou permanent,
- ...

L'utilisation secrète du LSD par les USA



LSD qui rend 'fou' = arme chimique idéale ?

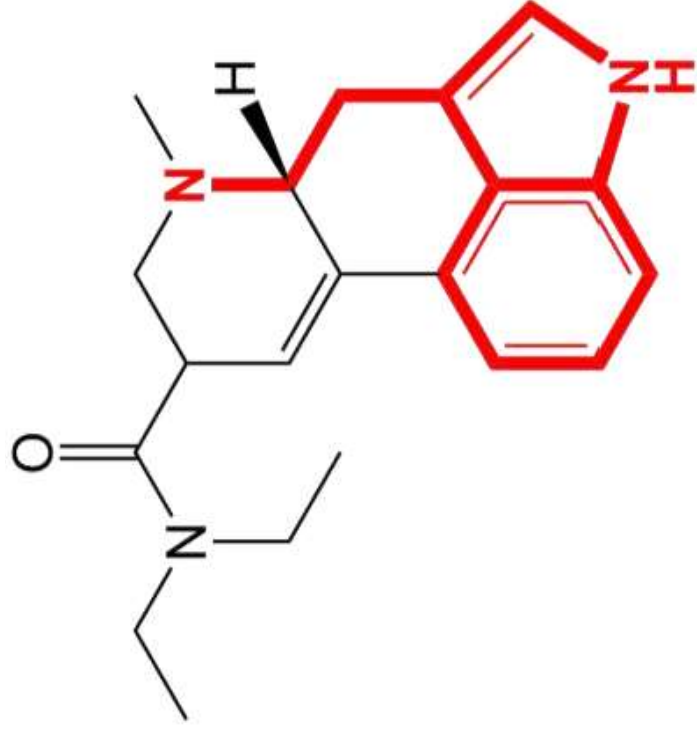
très puissant

incolore

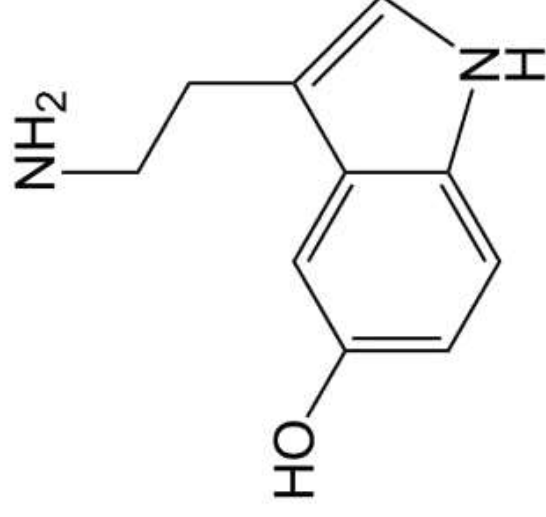
inodore

sans saveur

LSD, quels mécanismes ?



Acide lysergique diéthylamide
LSD



Sérotonine

LSD, quels mécanismes ?

Récepteurs à sérotonine activés par le LSD

5-HT_{2A}

5-HT_{2C}

5-HT_{1A}

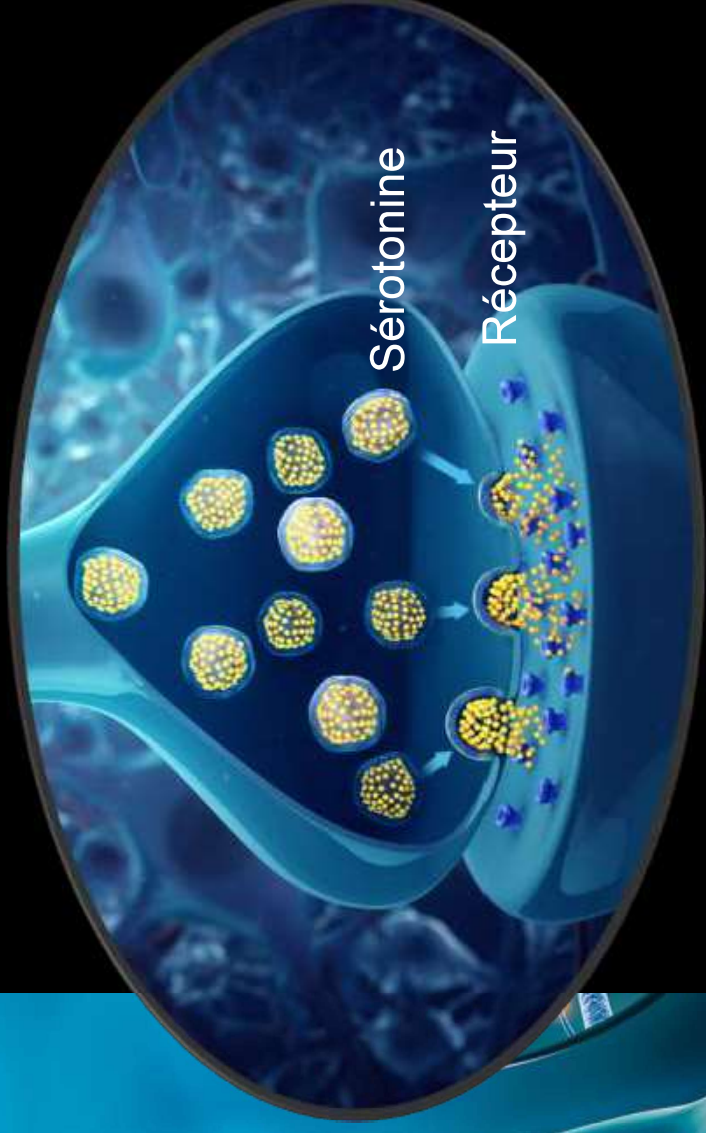
5-HT_{1B}

5-HT_{1D}

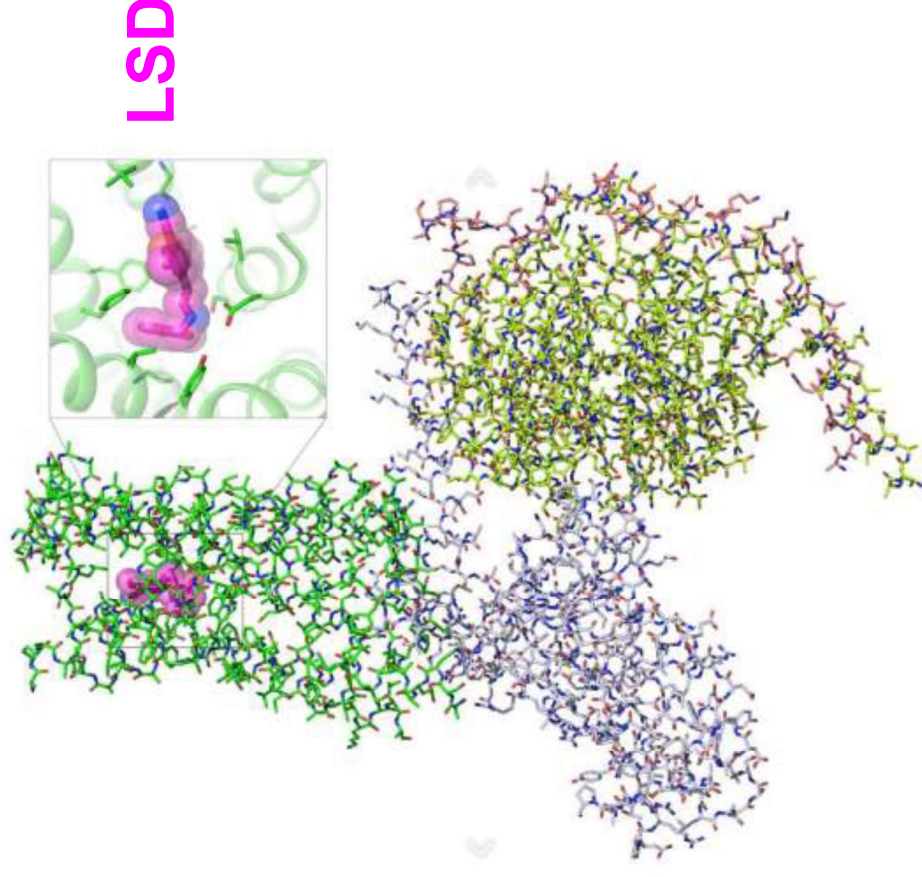
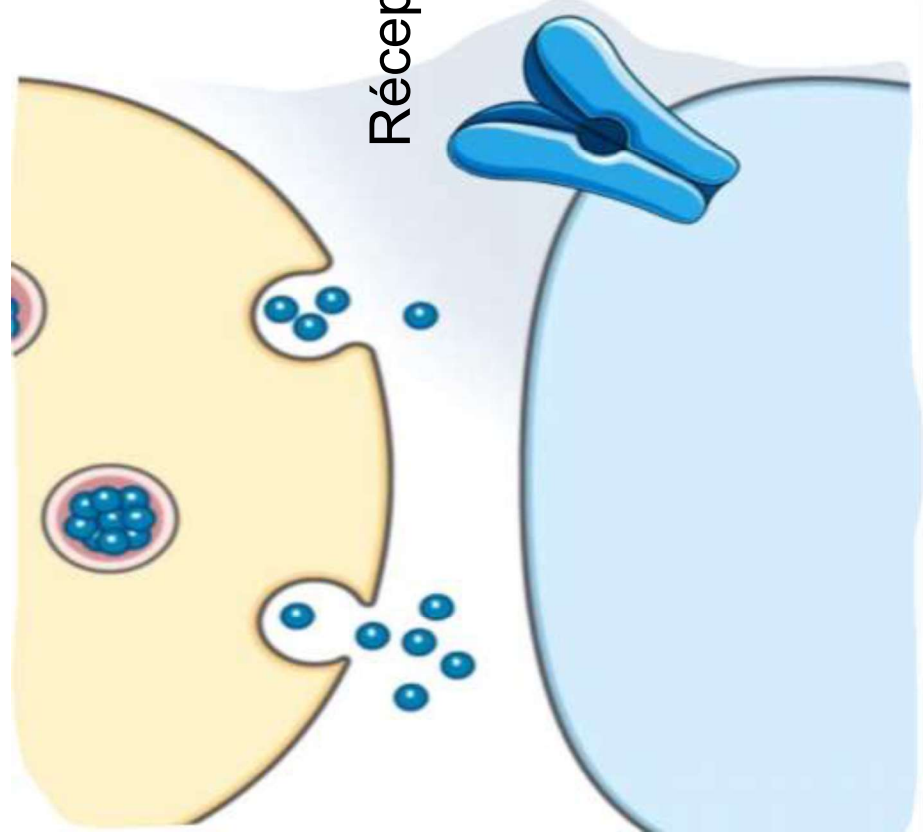
5-HT_{5A}

5-HT₆

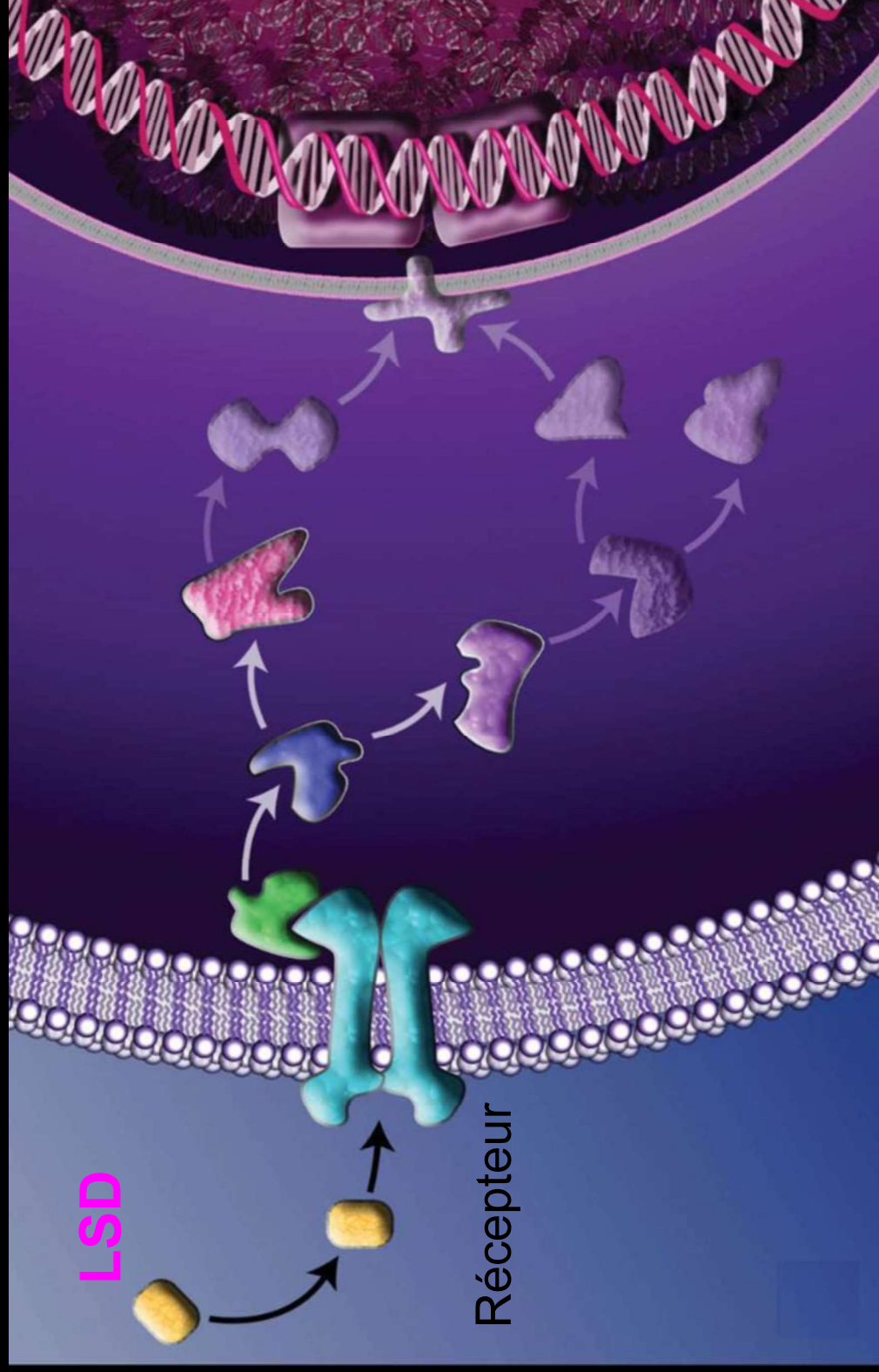
5-HT₇



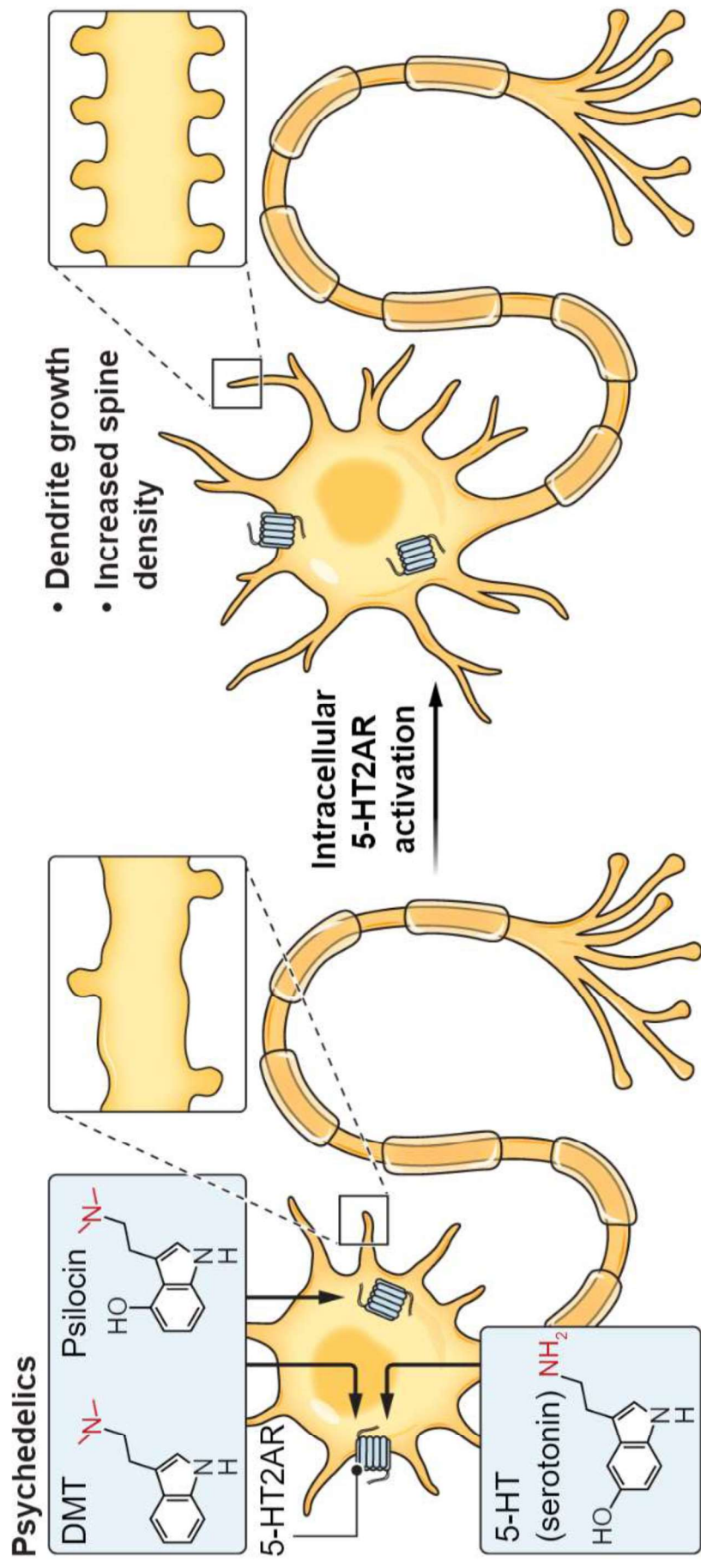
LSD, quels mécanismes ?



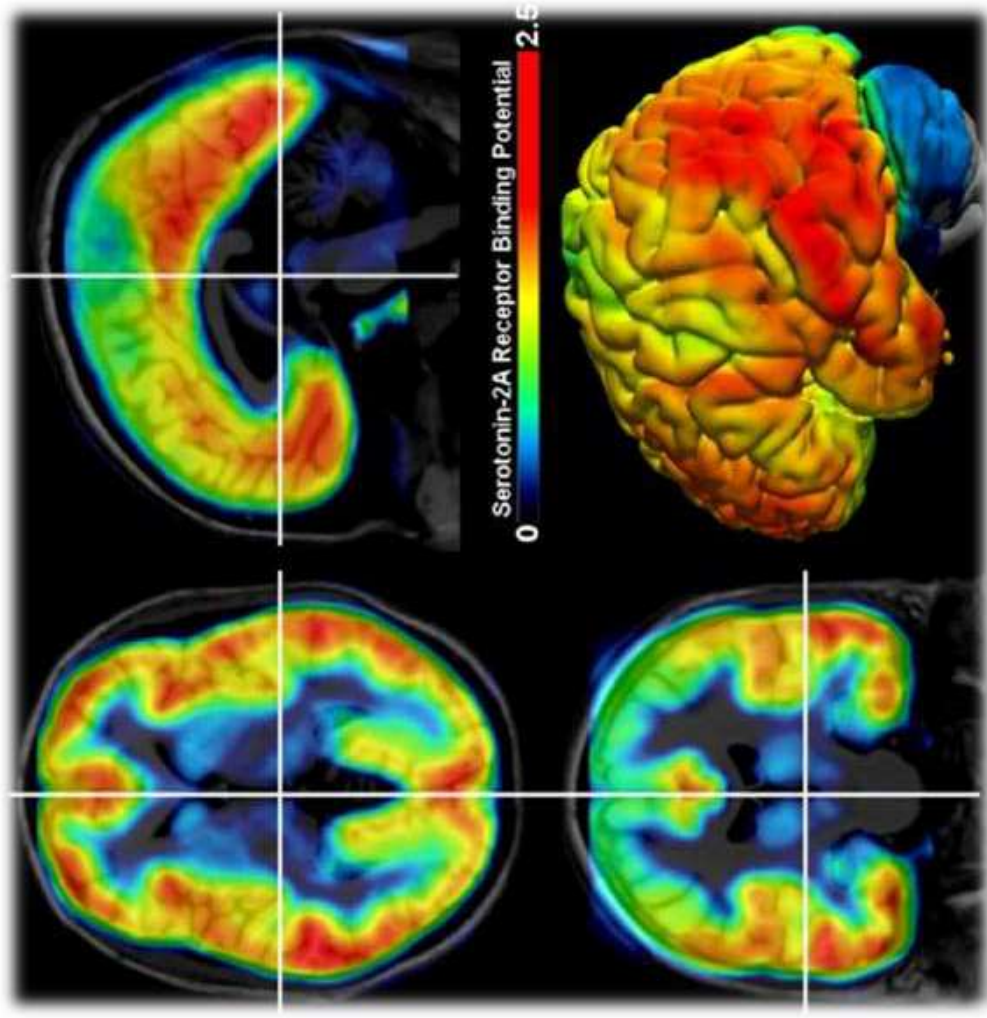
LSD, quels mécanismes ?



L'effet neuroplastique des psychédéliques par l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} intracellulaires



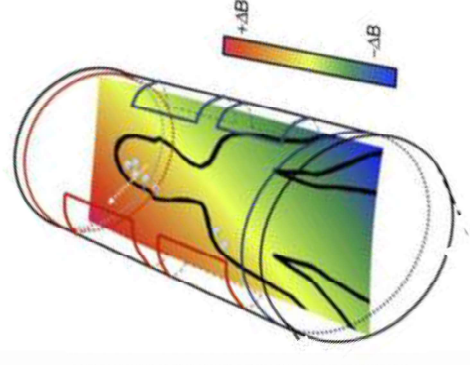
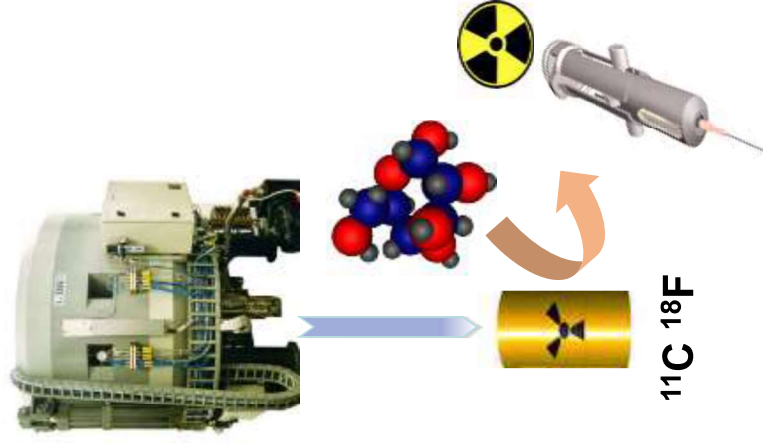
Comment voir les effets du LSD ?



Comment voir les effets du LSD ?

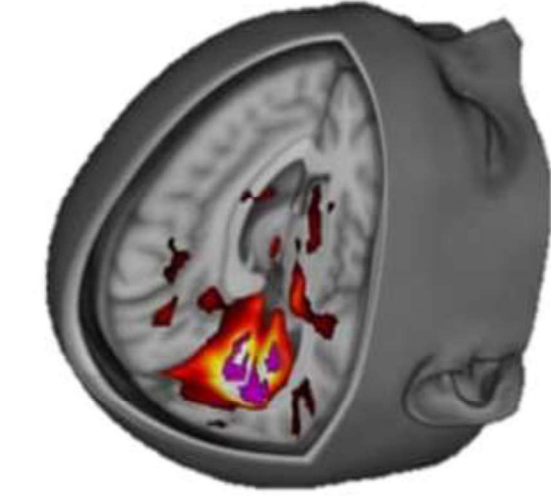
Imagerie hybride TEP/IRM

Voir la chimie du cerveau + les régions activées + les régions connectées

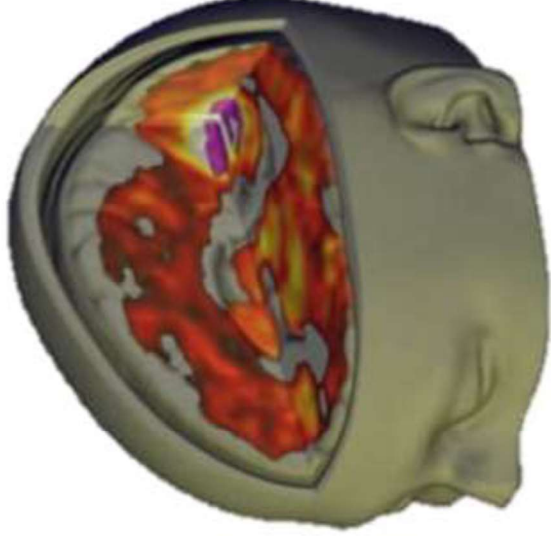
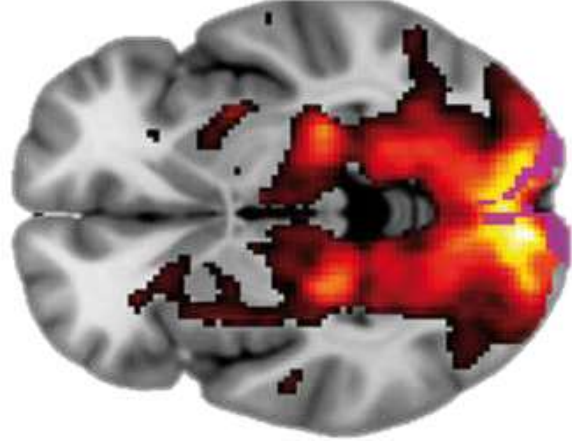
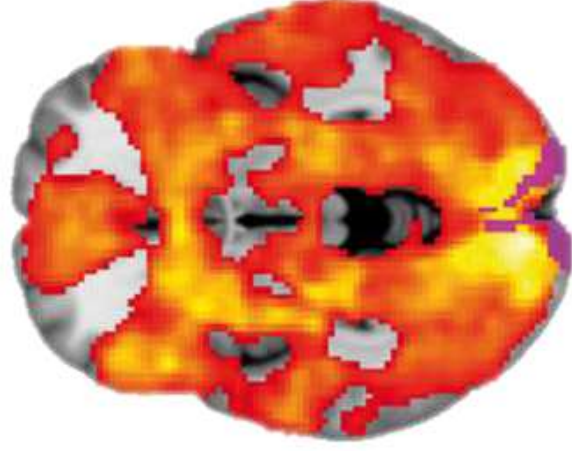


Quels effets ?

Placebo



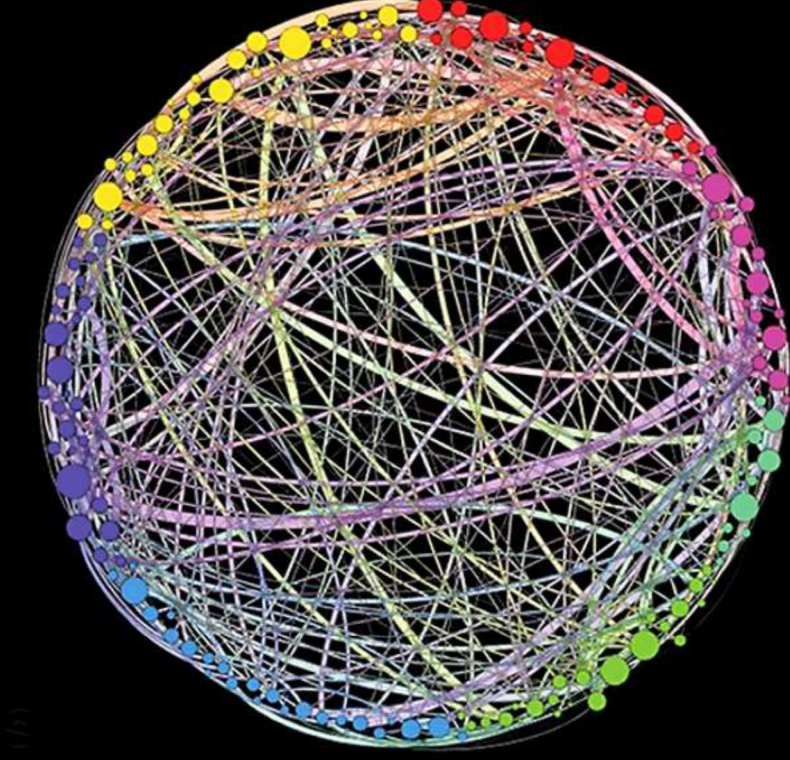
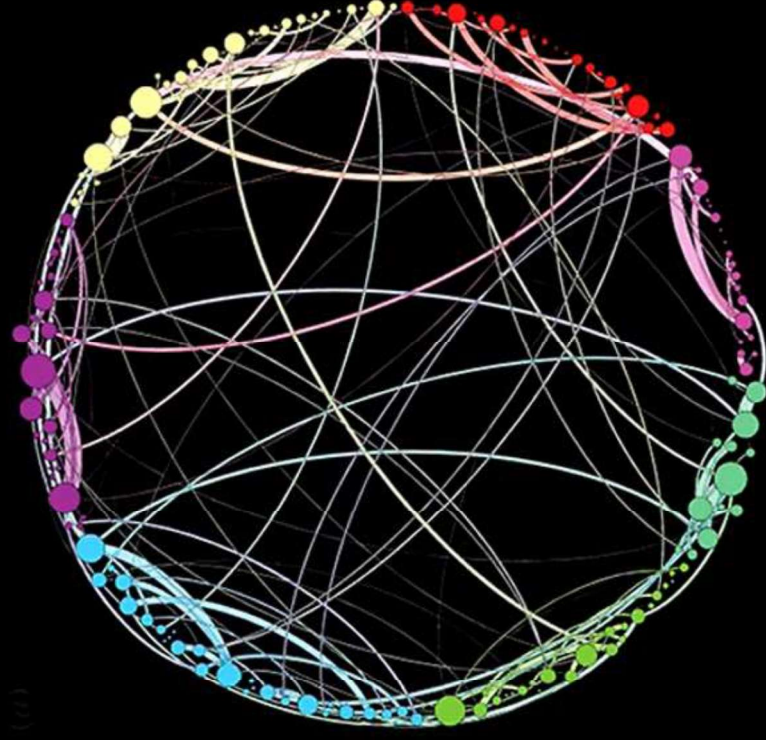
LSD



Quels effets ?

Placebo

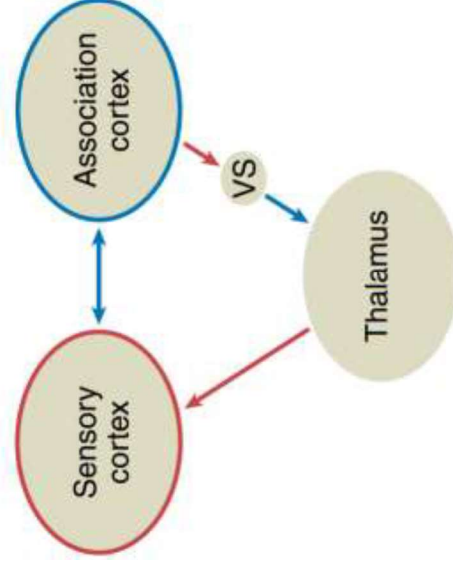
LSD



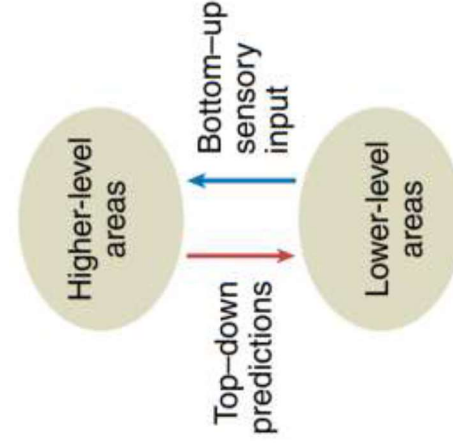
Mueller et col, Transl Psychiatry 2017

Les modèles de réseaux cérébraux activés par le LSD

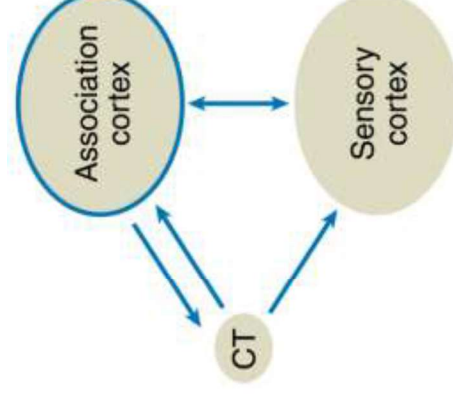
Cortico-striato-thalamocortical model



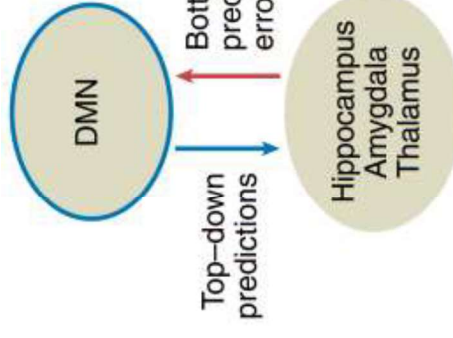
Strong prior model



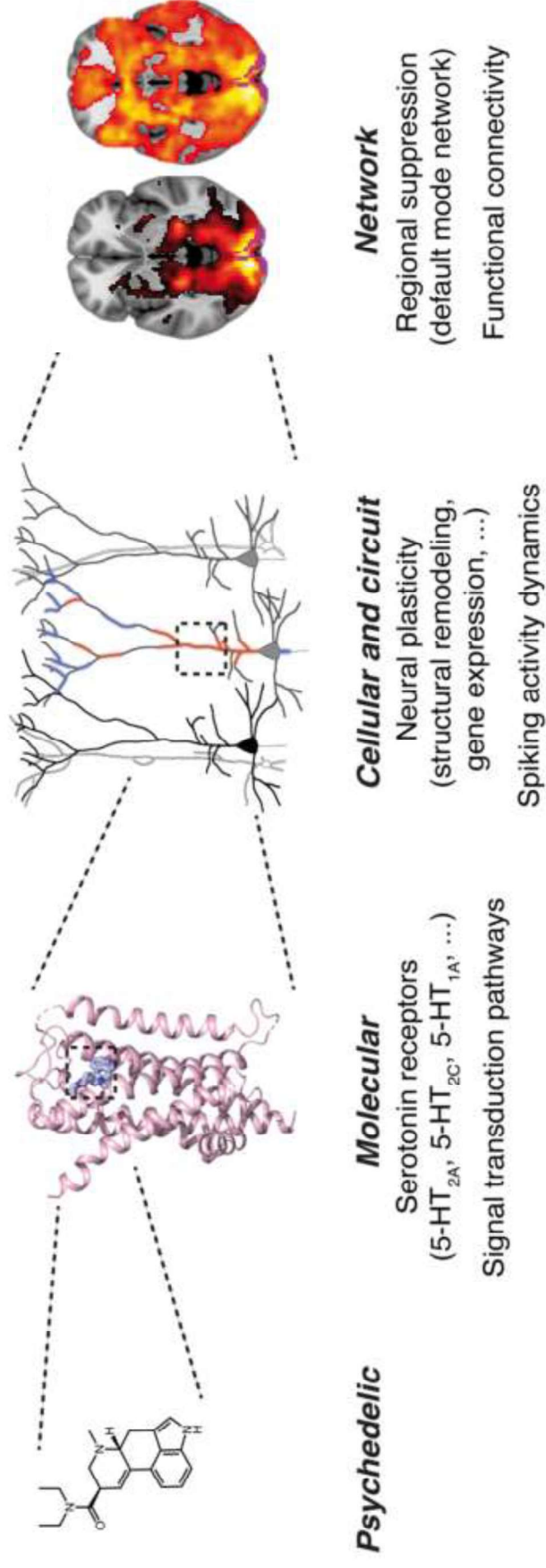
Cortico-claustro-cortical model



Anarchic brain model

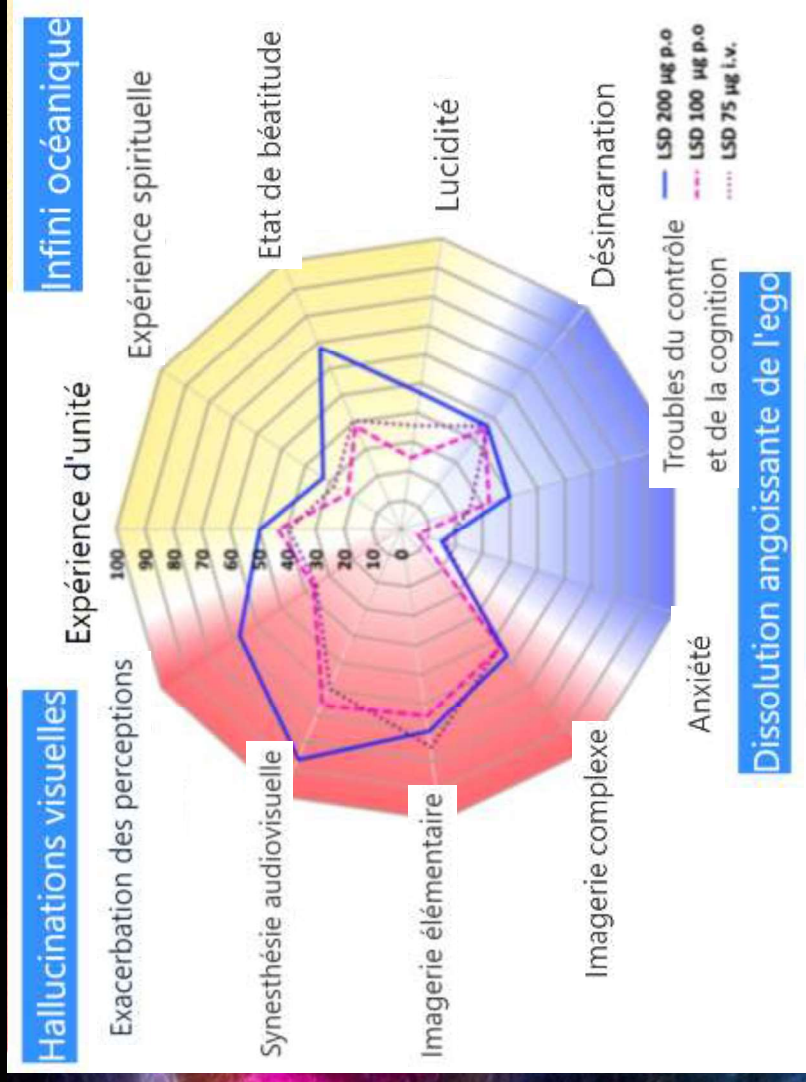


Les psychédéliques, un accélérateur de recherche



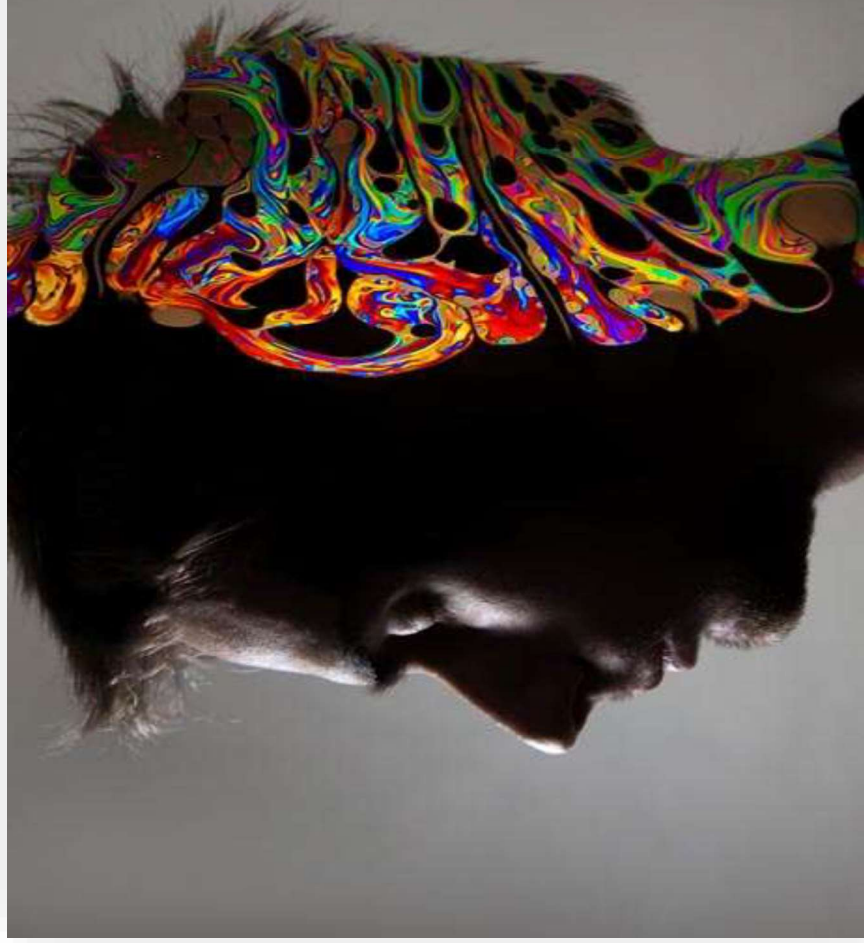
D'après Kelmendi et al, Curr Biol 2022

Les effets cliniques du LSD



D'après Liechti, Neuropsychopharmacology 2017

Les effets cliniques du LSD



« Voyage » de 8 à 12 heures

1. Pré-ingestion: préparation
2. Ingestion: légères nausées, attente
3. Apparition (+40 min) : acuité visuelle
4. 1^{ères} hallucinations: distorsions, couleurs
5. Intensification des hallucinations
6. Pic psychédélique
7. Phase fractale
8. Perte du sens de soi, spiritualité
9. Descente progressive avec fatigue

Les effets cliniques du LSD



Savage & McCabe, 1973

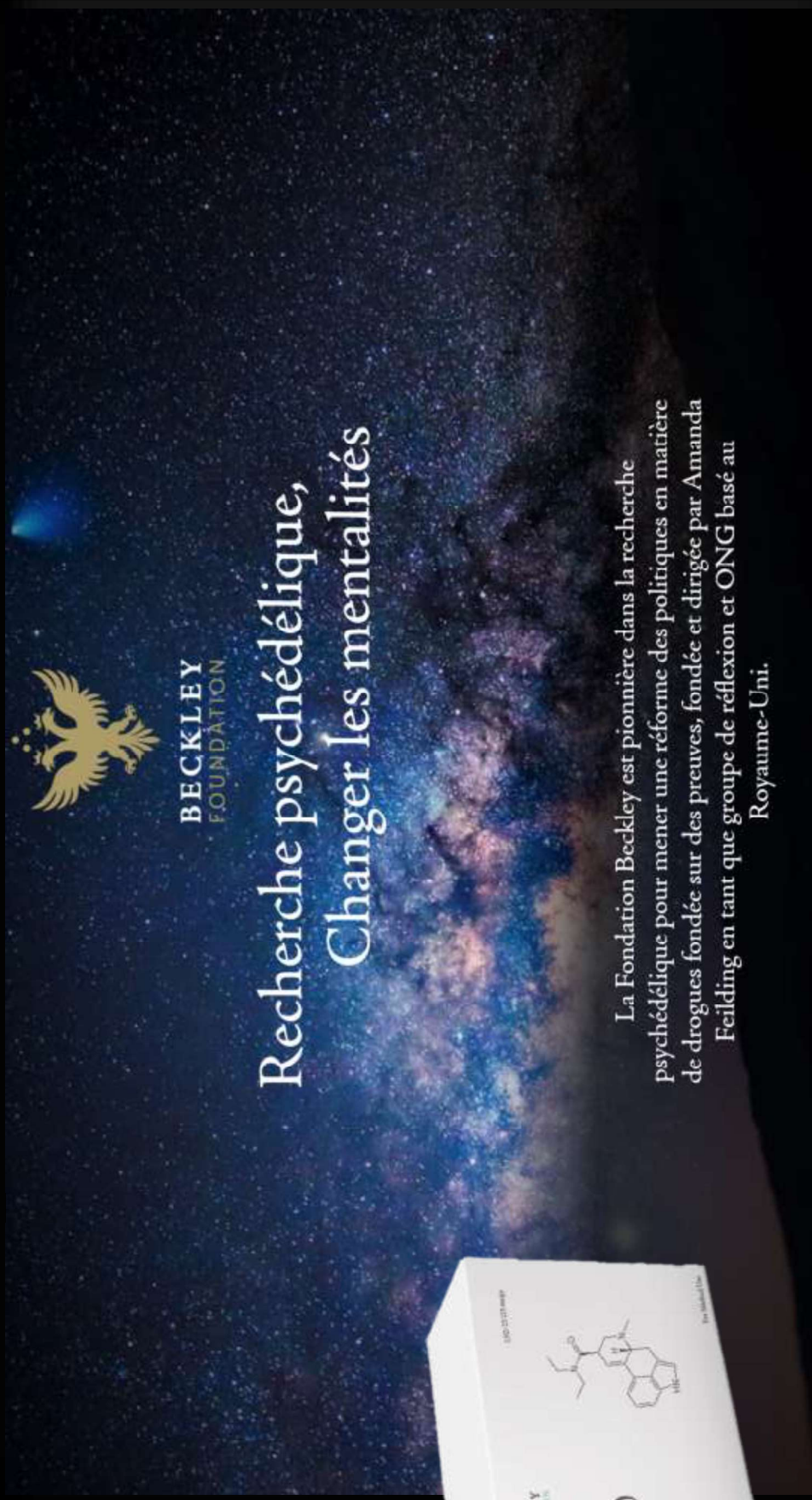
Quels risques sous LSD ?




1. Effets indésirables (digestifs,...)
2. 'Bad trip' selon état psychologique
3. Etat psychotique ('rester perché')
4. Troubles psychiatriques durables
5. Flashback ('retour d'acide')

- Pas d'addiction -

Le LSD comme médicament en 2024




BECKLEY
FOUNDATION

Recherche psychédélique, Changer les mentalités

La Fondation Beckley est pionnière dans la recherche psychédélique pour mener une réforme des politiques en matière de drogues fondée sur des preuves, fondée et dirigée par Amanda Feilding en tant que groupe de réflexion et ONG basé au Royaume-Uni.

Le LSD comme médicament en 2024

ClinicalTrials.gov

LSD : 117 essais cliniques, 50 en recrutement

Psilocybine : 160 essais cliniques, 79 en recrutement

Sevrage alcoolique

Sevrage des addictions aux opioïdes

Anxiété liée à la fin de vie

Dépression

Troubles obsessionnels du comportement

→ Résultats encourageants mais à confirmer!



La psychothérapie assistée par psychédéliques



'Set & setting'
Etat émotionnel du sujet & environnement



La psychothérapie assistée par psychédéliques

Séances préparatoires

Informations biographiques et médicales, visite du site

Jour de la séance d'administration du psychédélique

Accompagné et surveillé toute la séance (10h)

Environnement calme avec musique

Pas d'interaction avec l'accompagnant, sauf à la demande

Séance d'intégration le jour suivant

Enregistrée pour réécouter, partager avec le thérapeute

+ séance d'amplification 3-4 semaines plus tard



Des essais cliniques avec des difficultés méthodologiques

2019

Journal of Psychopharmacology

Commentary

Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research

- La définition des microdoses
 - La nécessité d'études méthodologiquement validées
 - Quelles indications ? En monothérapie ? En association ?
 - L'intérêt d'études précliniques
 - La pharmacologie des microdoses à étayer (métabolisme, réceptologie, ...)
 - La sécurité des doses administrées
 - La réglementation
-

Aller au-delà des psychédéliques

Le concept de molécules 'psychoplastogènes' non hallucinogènes

Novel Psilocin Prodrugs with Altered Pharmacological Properties as Candidate Therapies for Treatment-Resistant Anxiety Disorders

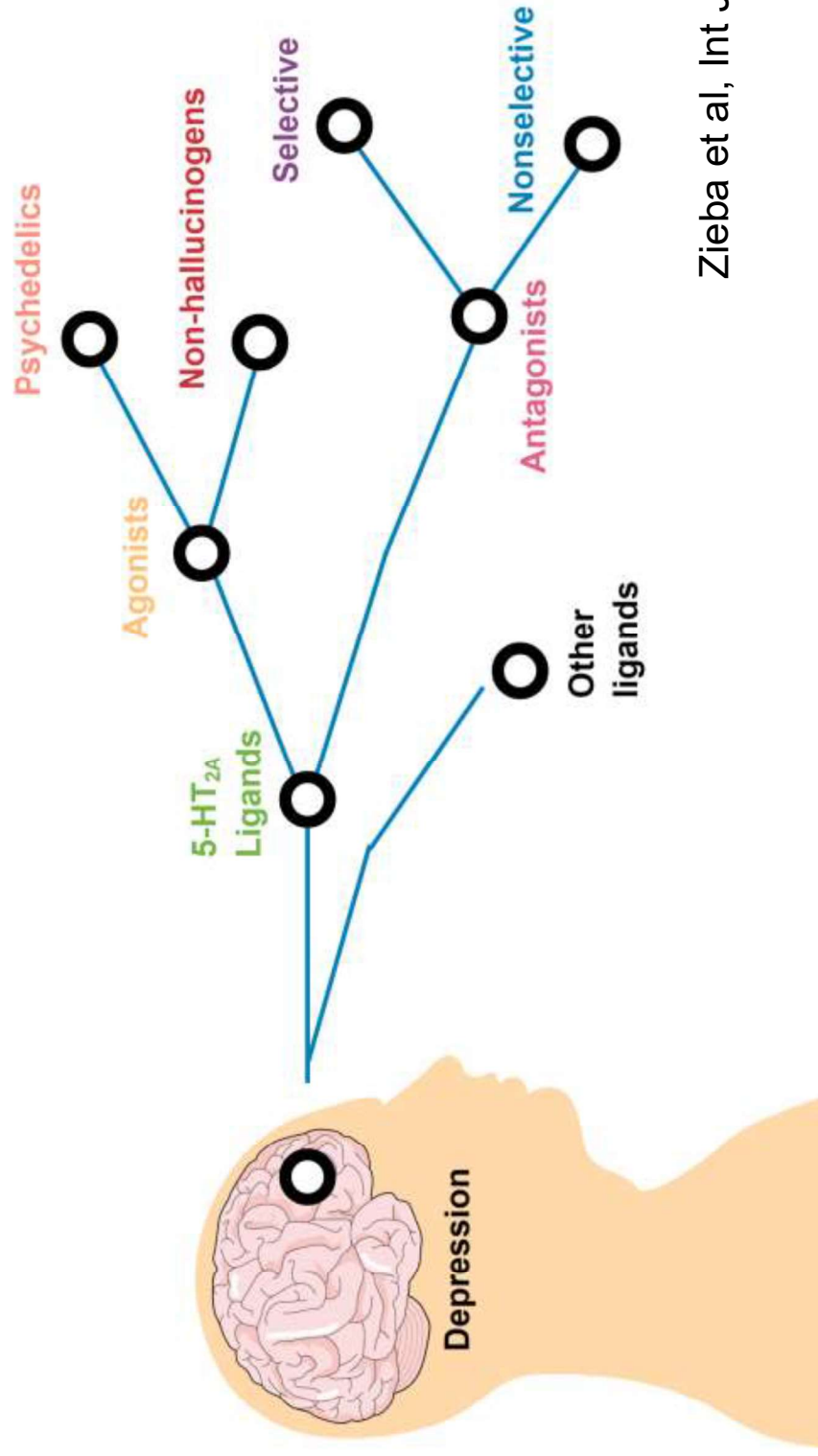
Comment les drogues psychédéliques remodelent le cerveau

Delix Therapeutics: psychedelics without the trip

Non-hallucinogenic versions of drugs like LSD, psilocybin and MDMA could unlock their potential in mental illness.

Aller au-delà des psychédéliques

Targeting depression with 5-HT_{2A} receptor ligands



Attention aux applications non médicales !

LE GUIDE ULTIME POUR
**MICRODOSAGE DU
LSD**

**Le LSD, la nouvelle drogue
de la productivité?**

Might Microdosing Psychedelics Be Safe and Beneficial?



ARE LOW-DOSE PSYCHEDELICS A GOOD IDEA AT WORK?

Conclusions

Les molécules psychédéliques

- Un passé contrasté et des a priori défavorables
- Des molécules à revisiter pour faire progresser la psychiatrie
- Des études rigoureuses pour confirmer les effets
- Un cadre médical d'utilisation
- Une grande vigilance dans les utilisations 'récréatives'