

# De la première vague à la renaissance psychédélique :

ATHS 2019, Biarritz, 1-4 octobre 2019  
Dr Bertrand LEBEAU LEIBOVICI



# Les psychédéliques « classiques »

- A l'exception du LSD, ce sont des substances naturelles consommées par certains peuples depuis des millénaires
- Les psychédéliques « classiques » interagissent avec le récepteur 5HT2a :
- **LSD**
- **psilocybine**
- **DMT (Diméthyltryptamine)**
- **mescaline**

# Une définition plus large des psychédéliques :

- Les entactogènes et empathogènes : MDMA, MDA, 2-CB, 2C-T-7 etc.
- Les substances dissociatives antagonistes NMDA : kétamine, PCP
- Les substances dissociatives agonistes kappa-opioïdes ibogaïne et Salvia Divinorum

# Tryptamines et phényléthylamines :

Les psychédéliques sont :

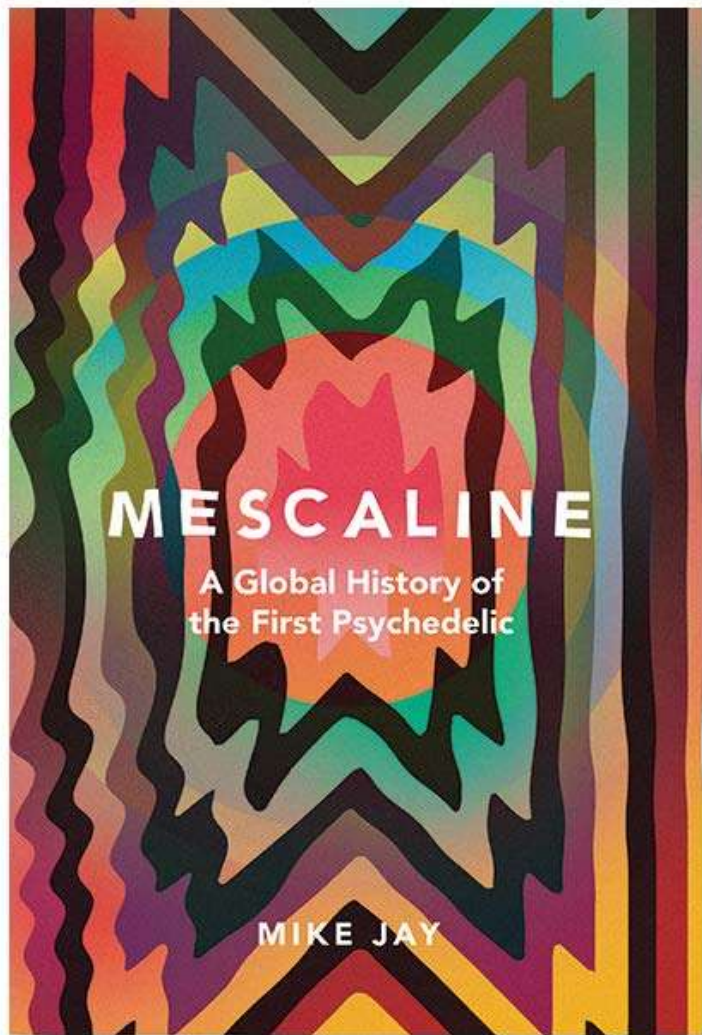
- soit des tryptamines : LSD, psilocybine, DMT, ibogaïne, bufoténine (5-hydroxy-DMT)
- soit des phényléthylamines : MDMA, mescaline, MDA, 2C-B etc.

# La psychiatrie en panne d'innovation :

- La révolution des années 50 : neuroleptiques, antidépresseurs (cycliques et IMAO), BZD
- Des évolutions : IRS à partir de 1987, neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération à partir de 1996
- Large extension des indications vers TOC, anxiété généralisée (IRS) et trouble bipolaire (certains neuroleptiques)
- Débats et polémiques sur l'efficacité et les effets secondaires. Panne dans l'innovation

# Histoire des psychédéliques :

- La mescaline : premier psychédélique, isolé en 1894 par le chimiste allemand Arthur Heffter
- En 1953, le psychiatre anglais Humphrey Osmond fit découvrir la mescaline à Aldous Huxley.
- DMT synthétisée pour la première fois en 1931 par Richard Manske.
- LSD synthétisé en 1938 par Albert Hofmann et découvert accidentellement en 1943.
- Psilocybine : isolée en 1958 par Albert Hofmann à partir des travaux de Robert Gordon Wasson et Roger Heim.
- MDMA : synthétisée en 1913 et abandonnée comme médicament. Redécouverte dans les années 70 par Alexandre Shulgin.



# MESCALINE

A Global History of  
the First Psychedelic

MIKE JAY

# La première vague : après-guerre-1966

Le laboratoire Sandoz met le LSD (Délusid) à la disposition des chercheurs.

Les psychédéliques font l'objet de six congrès internationaux entre 1950 et 1965

Entre 1947 et 1970 environ 2700 études sont publiées par 70 équipes de recherche (USA, Grande-Bretagne, Canada, Tchécoslovaquie, Suisse...)

Tout s'arrête ou presque en 1966 : Sandoz cesse de donner du LSD, les financements ne sont pas reconduits. La période semble OUBLIÉE.

Lorsque les études reprennent au milieu des années 90, les chercheurs retrouvent les résultats des années 50 et 60. Quels sont-ils ?



# Ce que les pionniers ont découvert

- Le modèle « psychotomimétique » et son abandon
- Le modèle « psycholytique » (faibles doses) et le modèle « psychédélique » (une forte dose)
- L'effet d'attente et le set and setting

# Setting : Bruce Alexander et le rat Park

La « boîte de Skinner »

Dans le « rat Park » : liens sociaux, sexualité, jeux = désintérêt pour la drogue

# Les indications : fin de vie, trauma, addictions

- Anxiété chez les patients atteints de cancer et/ou en fin de vie
- PTSD, TOC, dépression
- Addictions : alcool, tabac, opiacés

ET

- Algie vasculaire de la face : parfois seules substances efficaces dans cette maladie qui pousse certains au suicide.

# Médecine chamanique ?

La nécessité d'un « guide » : sa présence rassure ; il n'intervient que si problème

L'expérience mystique : systématique à partir d'un certain dosage : unité, sentiment océanique, fusion avec la nature, amour et beauté

*« A bien des égards, la thérapie psychédélique semblait davantage relever du chamanisme que de la médecine moderne. »* (Michael Pollan)

L'expérience mystique explique l'effet sur les patients cancéreux et/ou en fin de vie.

C'est sur cette question que vont recommencer les recherches dans les années 90 : Roland Griffiths



# How to Change Your Mind

What the New Science of  
Psychedelics Teaches Us  
About Consciousness,  
Dying, Addiction, Depression,  
and Transcendence

Michael Pollan

*Author of *The Omnivore's Dilemma**

# Toxicité des psychédéliques classiques :

- La toxicité (en part. neurotoxicité) des psychédéliques est faible sinon nulle
- The Lancet (éditorial, 2015) : les psychédéliques sont des substances « *sans dangers physiologiques et très faiblement addictives.* »
- Le risque est lié à des comportements dangereux dans des environnements dangereux
- Si le set and setting est respecté, presque jamais de « bad trip » : « *safe, free to express themselves and contained* » (Ben Sessa)

# The Psychedelic Renaissance

*Reassessing the Role of Psychedelic Drugs in  
21st Century Psychiatry and Society* SECOND EDITION

Ben Sessa



# Toxicité de la MDMA et de la kétamine :

- La MDMA : les travaux de Georges Ricaurte, dans les années 90, avaient montré une importante neurotoxicité. Mais il reconnut s'être trompé de substance...
- Les décès existent favorisés le plus souvent par l'hyperthermie et la déshydratation ou, au contraire, l'hyponatrémie par hémodilution.
- La kétamine est la substance la plus problématique : inflammation du tractus urinaire, dose thérapeutique proche du « K-hole ».



# La nouvelle vague : essais cliniques

- Essai de phase III : MDMA dans PTSD
- Essai de phase IIB : psilocybine dans dépression
- Kétamine et dépression résistante

# La nouvelle vague : neurosciences

Le mode par défaut (Default Mode Network =DMN) découvert en 2001 par Marcus Raichle : Cortex cingulaire postérieur, cortex préfrontal médian, hippocampe.

Il fonctionne quand le cerveau n'est pas occupé par une tâche spécifique : Par exemple quand on est « dans la lune », que l'on rêve, que l'imagination élabore des scénarios sur l'avenir ou revient sur des événements du passé etc.

Ce sont des activités « métacognitives » comme l'introspection, le voyage dans le temps...

# Les travaux de l'Impérial College (Londres)

- Dans le service de David Nutt
- Robin Carhart-Harris : volontaires sains, 75 microg de LSD, IRMf et magnétoencéphalographie : sous psychédéliques, le DMN fonctionne moins.
- Pour C-H, le DMN représente le moi, l'égo ; or les psychédéliques provoquent à partir d'une certaine dose une « dissolution de l'égo »

O P L

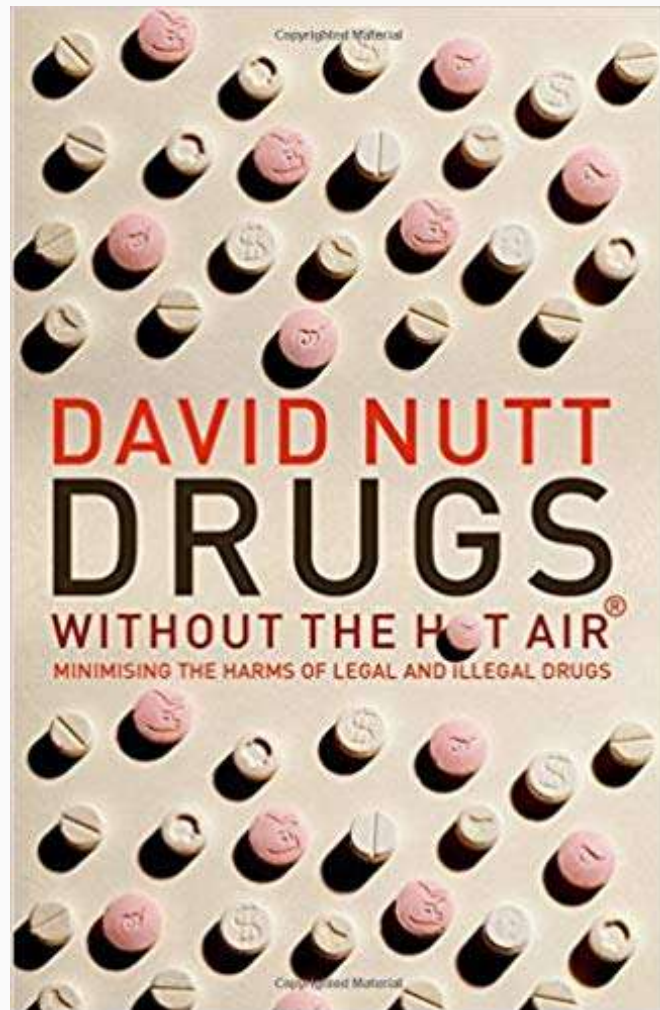
OXFORD PSYCHIATRY LIBRARY



Addiction

DAVID NUTT  
LIAM NESTOR

SECOND EDITION  
2  
SECOND EDITION



# La nouvelle vague : microdosing

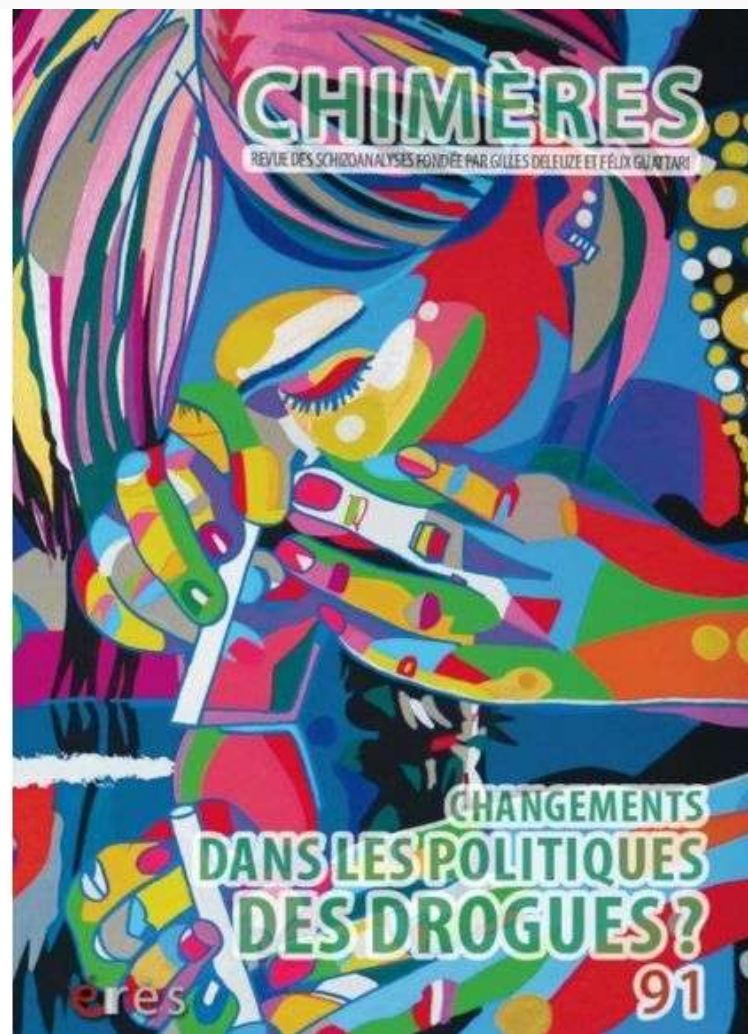
- Des doses entre 10 et 20 microg de LSD tous les quatre jours
- Facilite la créativité, fluidité de la pensée, diminue la procrastination
- Très en vogue dans la Silicone Valley
- Ni thérapeutique ni récréatif : bien-être

Copyrighted Material

# The Science of **Microdosing** Psychedelics

Torsten **Passie** MD

Copyrighted Material



# La nouvelle vague : « Problem solving »

- Concerne les concepteurs, ingénieurs, chercheurs...
- Sous psychédéliques, avec un savoir professionnel et une grande connaissance du problème à résoudre
- Francis Crick (ADN) et Kary Mullis (PCR)

# Le rôle des fondations privées :

- La MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies), 1986 Etats-Unis, créée par Rick Doblin après l'interdiction de la MDMA
- Le Heffter Research Institute (Heffter isola la mescaline en 1894), 1993 Etats-Unis par David Nichols et Dennis McKenna toujours aux USA et orienté vers la psilocybine
- La Beckley Foundation née en 1998 et dirigée par Amanda Feilding au Royaume-Uni : participe au financement des travaux de l'Imperial College à Londres.



# Les psychédéliques dans les conventions internationales

- Classés comme drogues dangereuses sans intérêt thérapeutique
- Le bras de fer entre l'OMS et l'OICS sur le classement de la kétamine
- Obstacle majeur à l'obtention des autorisations pour un accès légal à la substance et des essais cliniques
- On attend que l'Expert Committee on Drug Dependence (ECDD) de l'OMS s'empare du sujet
- Puis la CND (Commission on Narcotic Drugs) devra trancher...

# La France absente

- Une longue tradition de J-J Moreau de Tours (haschisch) à Alexandre Rouhier (peyotl) puis Jean Delay (mescaline) et Roger Heim (psilocybe) et qui s'éteint à la fin des années 60.
- Qui fait quoi aujourd'hui et comment le savoir ?
- Après le CSST sur le cannabis à usage thérapeutique, un CSST sur les psychédéliques à usage thérapeutique ?
- Je lance un appel à notre ministre de la Santé Agnès Buzyn

Merci