

CPMD

Communauté de pratique médicale en dépendance



Faire le point sur l'utilisation des psychédéliques dans les Troubles d'usage de Substances (TUS)

Dr. Andrew Bui-Nguyen, M.D et Dr. Nicolas Garel, M.D FRCPC

Déclaration de conflits d'intérêts potentiels

Dr Andrew Bui-Nuguyen

- Directeur Médical et consultant pour Numinus, depuis 2021

Dr Nicolas Garel

- Aucun conflit d'intérêt

Objectifs

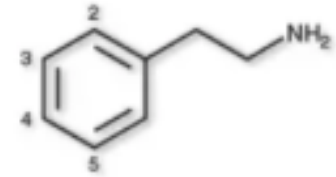
- ✓ Décrire conceptuellement la thérapie assistée par psychédéliques
- ✓ Survoler les évidences marquantes de la littérature sur le sujet
- ✓ Analyser le contexte dans lequel peut être utile ce type d'intervention
- ✓ Nommer les points positifs et les mise en garde à retenir face à cette alternative de traitement

Nosologie

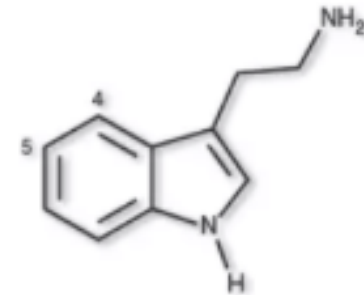
Psychédéliques sérotoninergiques "classiques"

- 1) Tryptamine
 - LSD
 - Psilocybine
 - Dimethyltryptamine (DMT)
- 2) Phénéthylamine
 - Mescaline

Psychédéliques atypiques: Kétamine, PCP, ibogaïne, agoniste K (salvinorine A), cannabinoïdes, MDMA, etc. qui ne seront pas abordés en détails aujourd'hui



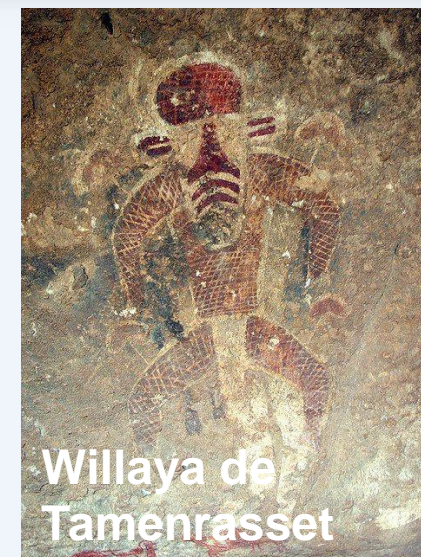
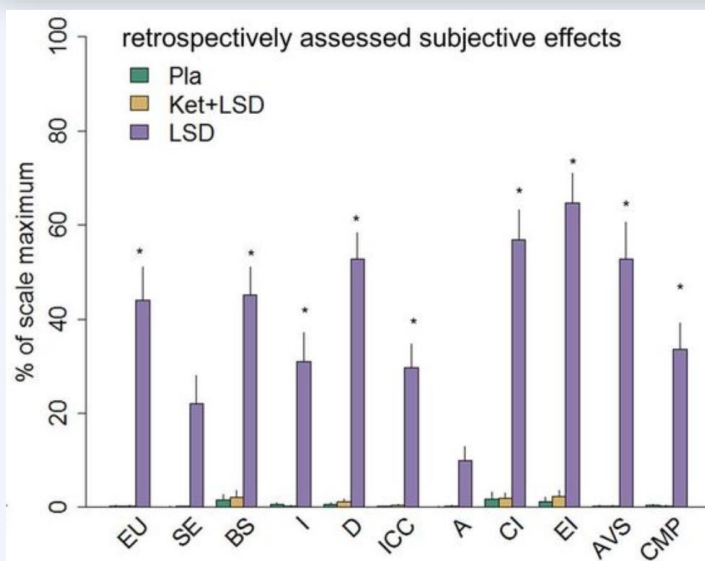
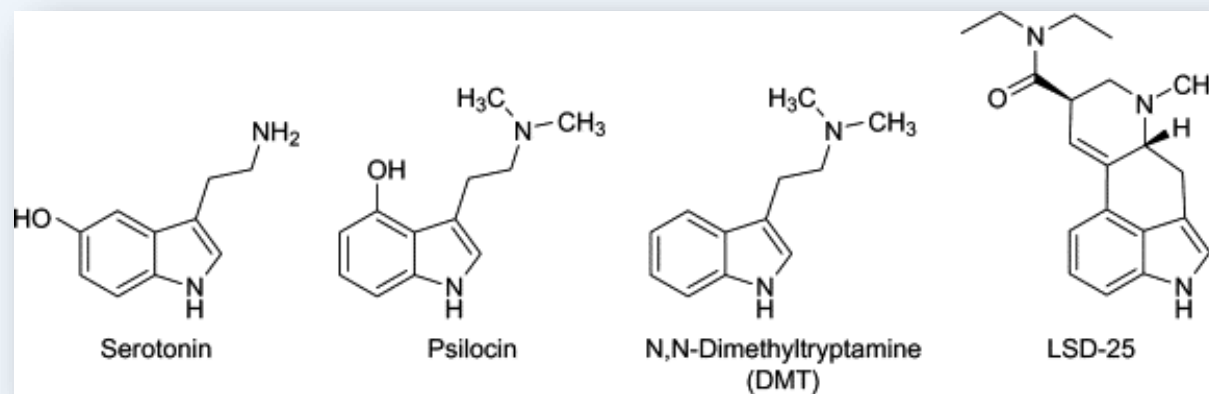
phenethylamine



tryptamine

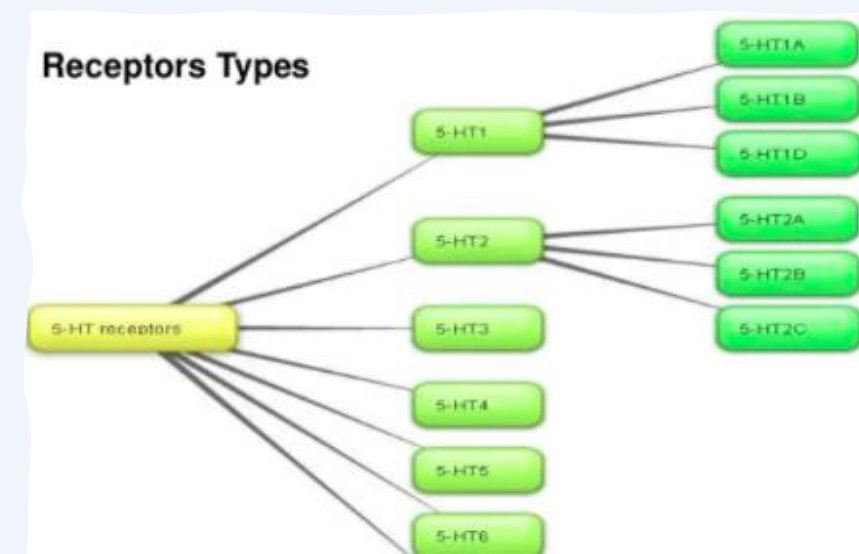
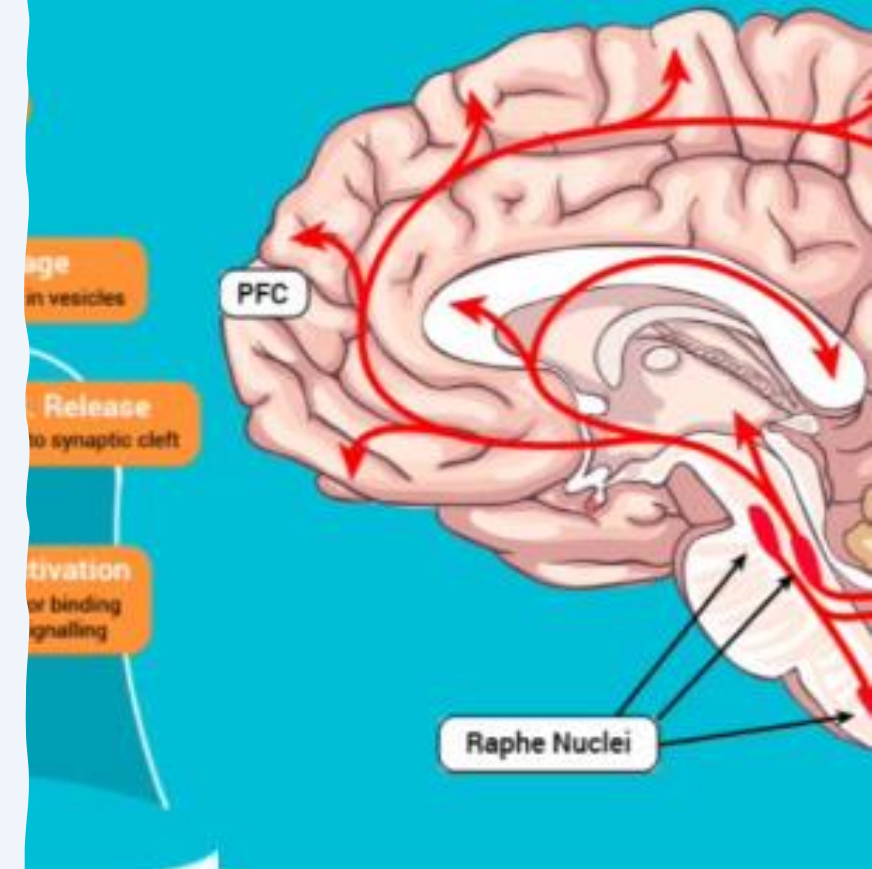
Qu'est-ce qu'un psychédélique classique ?

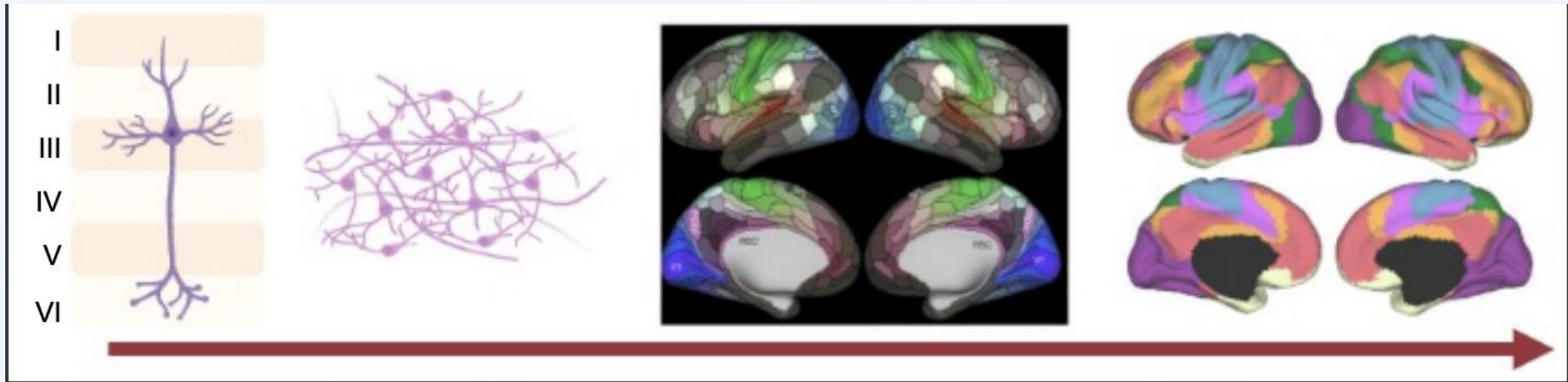
- Néologisme inventé en 1953 par le psychiatre canadien Humphrey Osmond à partir des mots grecs *psyche* (esprit/âme) et *delos* (révéler/manifester).
- Les origines peuvent être retracées de diverses manières :
 - 6 000 avant J.-C. Afrique du Nord
 - Rituels aztèques
 - 20^{ème} siècle - Suisse
- Pharmacocinétique très variable



Qu'est-ce qu'un psychédélique classique ?

- Pharmacodynamie \approx interchangeable !
- Interagissent de façon extrêmement similaire avec les récepteurs monoaminergiques
 - Tachyphylaxie croisée
- **Agoniste 5HT2a**
 - Action bloquée par Ketanserin
- Différences spécifiques à chaque psychédélique
 - Ex : le LSD à haute dose a des effets dopaminergiques et adrénergiques





Cascade de réactions diverses
selon le niveau observé

Les effets de l'agonisme 5HT2a

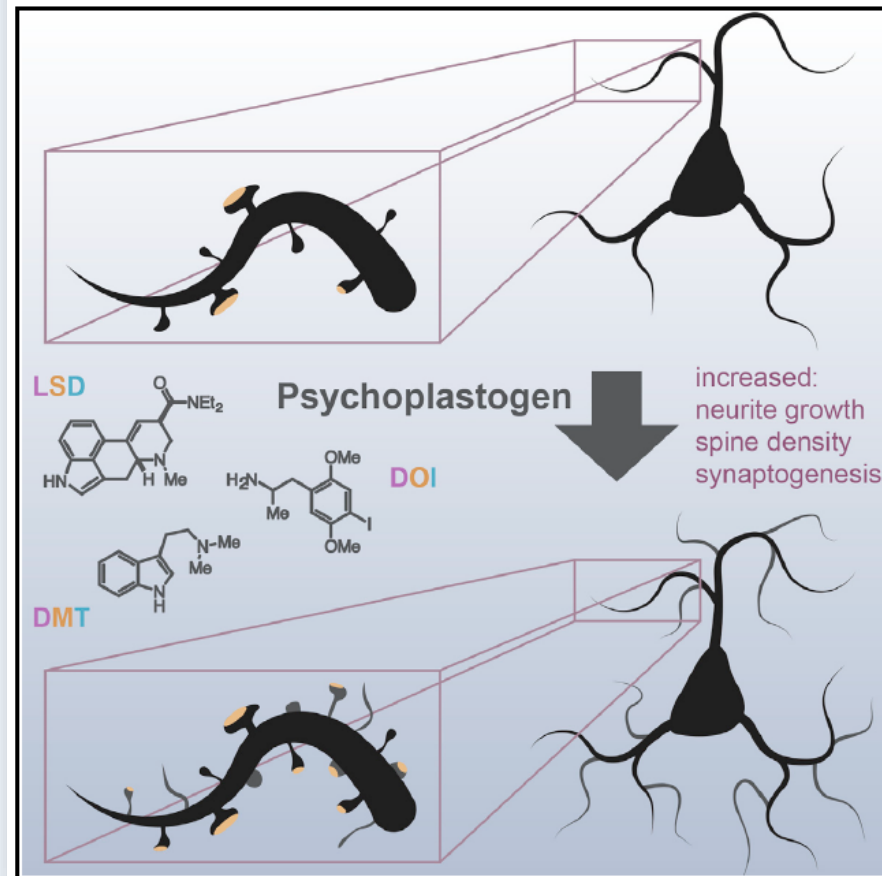
Effets neuronaux

- L'activation des récepteurs 5-HT2a sur les cellules pyramidales corticales entraîne une augmentation de l'excitabilité neuronale et la libération de glutamate dans le cortex
- Activation des récepteurs AMPA et NMDA
 - Augmentation de l'expression de gènes codant pour des facteurs de transcription neurotrophiques

Cell Reports

Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity

Graphical Abstract



Authors

Calvin Ly, Alexandra C. Greb, Lindsay P. Cameron, ...,
Kassandra M. Ori-McKenney, John A. Gray, David E. Olson

Correspondence

deolson@ucdavis.edu

In Brief

Ly et al. demonstrate that psychedelic compounds such as LSD, DMT, and DOI increase dendritic arbor complexity, promote dendritic spine growth, and stimulate synapse formation. These cellular effects are similar to those produced by the fast-acting antidepressant ketamine and highlight the potential of psychedelics for treating depression and related disorders.

Libération de facteurs neurotrophiques

- Les psychédéliques peuvent favoriser :
 - Neurogénèse
 - Spinogénèse
 - Synaptogénèse
- Les mécanismes impliqués :
 - TrkB
 - mTOR
 - BDNF



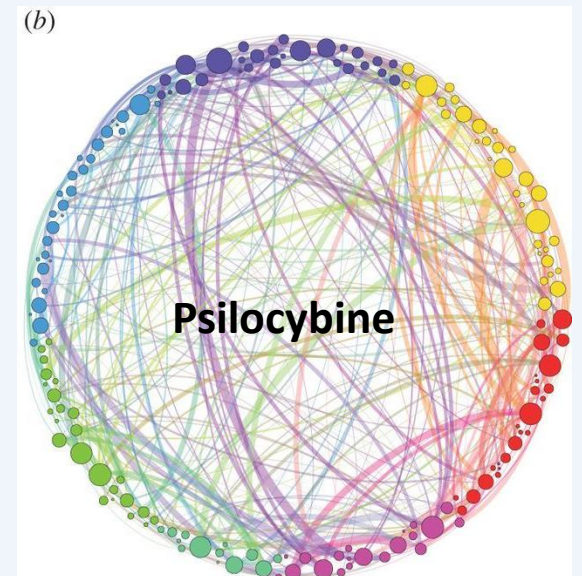
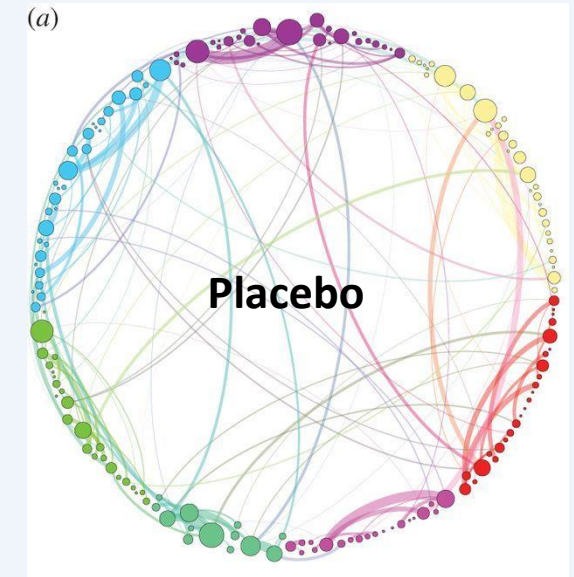
Neuroplasticité

- Modification des voies neuronales et des synapses en réponse à l'environnement, aux comportements, aux pensées, aux émotions et à d'autres stimuli afférents
- Considérée comme le neurocorrélât de l'apprentissage et de la mémoire

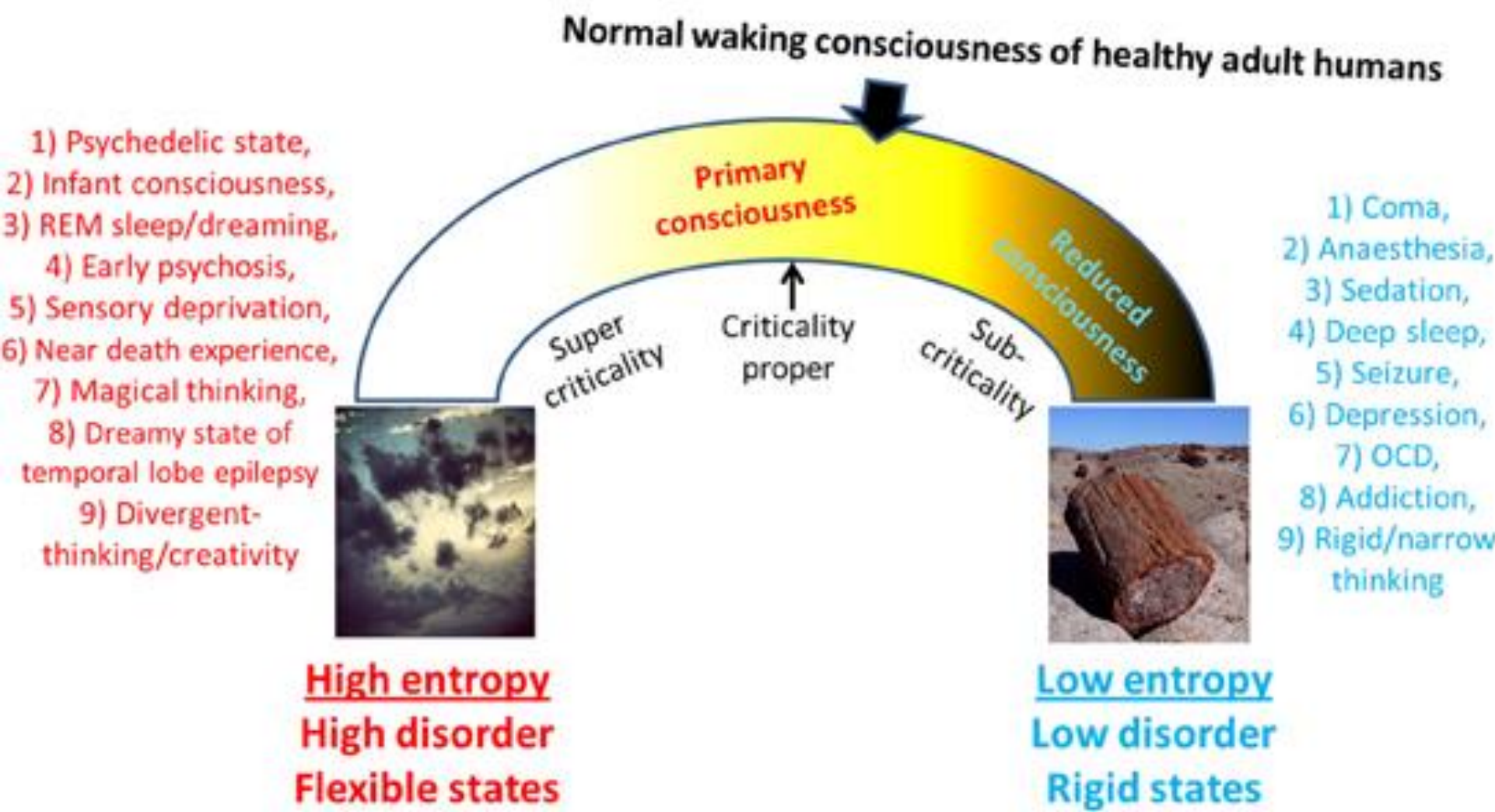
Les effets de l'agonisme 5HT2a

- **Effets aigus sur les circuits neuronaux**
 - Activation différentielle de sous-ensembles de neurones inhibiteurs et excitateurs
 - D'une façon qui ne surviendrait pas lors d'un état de conscience normal
 - Diminution de l'intégrité intrafonctionnelle des circuits neuronaux
 - Le *default mode network*
 - Augmentation de la communication entre les circuits neuronaux fonctionnels

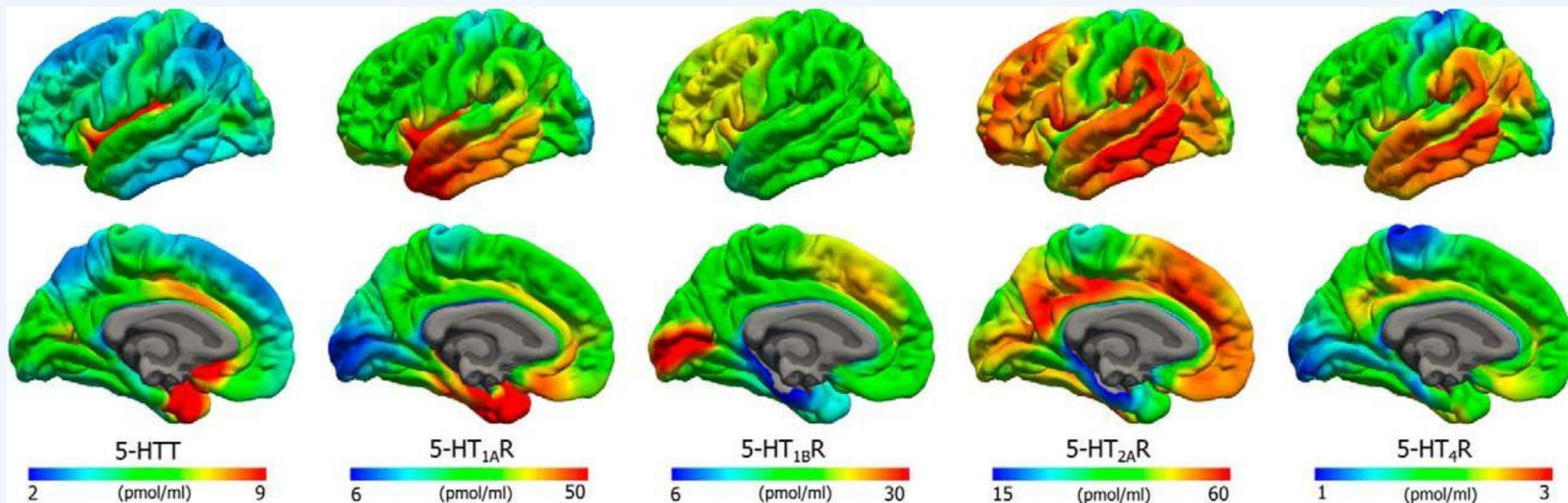
Connectivité globale



L'hypothèse du cerveau entropique



Distribution des récepteurs de la sérotonine

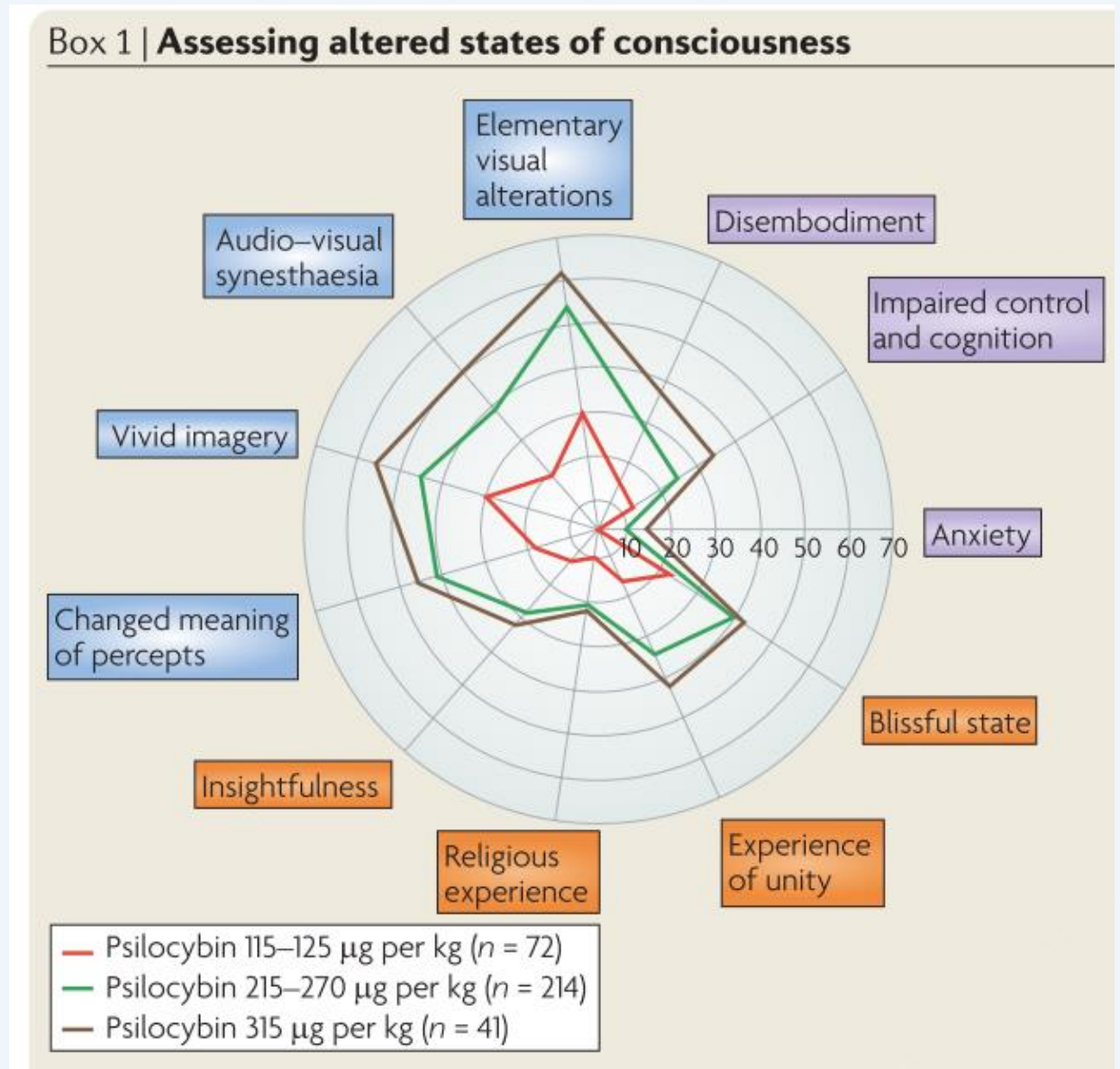


Modèle REBUS

- L'avènement de l'imagerie fonctionnelle a modifié nos conceptions et postulats de base dans le domaine des neurosciences
- Le cerveau vu comme une machine prédictive (Vs une machine interprétative)
- Accumulation de données avec les années qui influence notre vision du monde, nos croyances et ce dans un modèle bayésien de prédiction de l'environnement
 - «explanatory models about expected input»
- Les niveaux hiérarchiques : «relaxing priors»

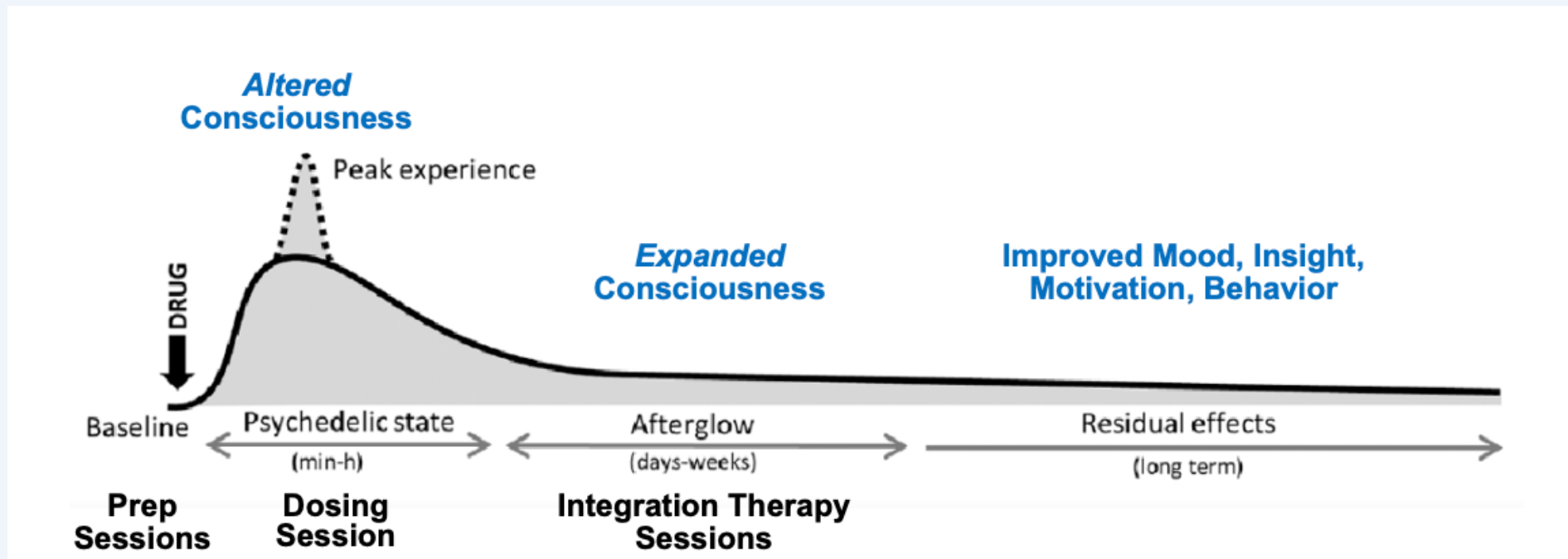
Phénoménologie

- Hallucinations/illusions
- Altération ou dissolution du sentiment d'identité.
 - Expériences d'unité, de "béatitude", expériences mystiques
 - Modification du sens, libération des émotions
- Sensibilité accrue à l'environnement interne et externe



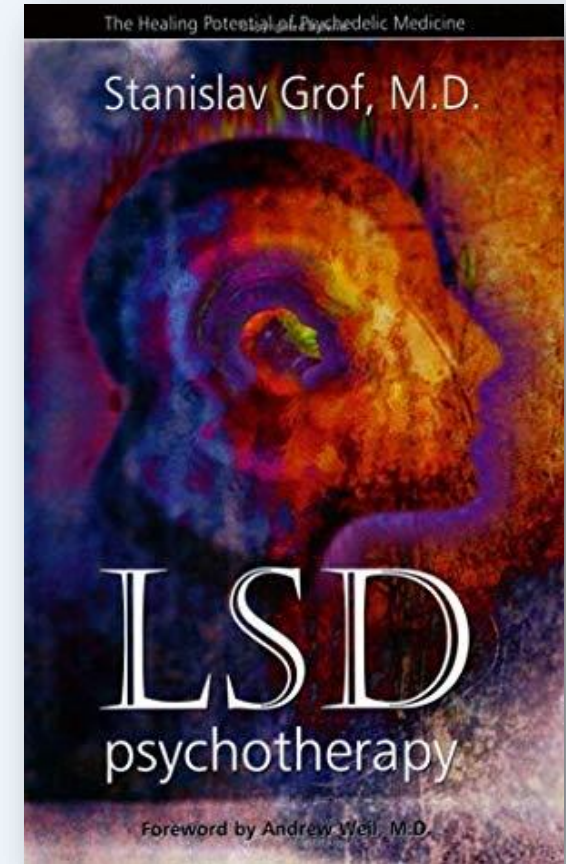
Psychothérapie assistée par les psychédéliques

- Développée empiriquement bien avant que nous ne comprenions les mécanismes neuronaux
- Caractérisé par :
 - Plusieurs séances de psychothérapie préparatoires
 - 1 à 2 séances de traitement ("haute dose ") ciblant des expériences maximales / aigües
 - 3 à 12 séances d'intégration pour faire le point sur l'expérience, consolider l'autocritique et viser un changement durable.
- Utilisation de concepts familiers (par exemple, l'analyse des rêves) et spirituels/mystiques moins conventionnels.



Aspects uniques du PAP

- **«Set & Setting»**
 - Les états psychédéliques sont caractérisés par une sensibilité accrue à l'environnement interne et externe.
- **Intelligence de guérison interne (non-directivité)**
- **Musique**
 - Des listes de lecture soigneusement sélectionnées
 - Accroît les impacts affectifs et la création de sens
 - Peut favoriser (ou entraver) le déroulement des expériences aigües.
 - Une exception au principe de non-directivité



PAP et domaines d'étude

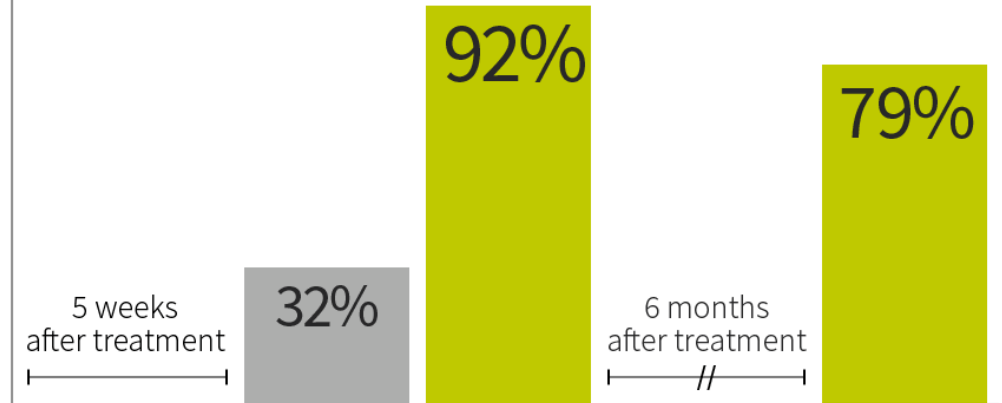
- Dépression et anxiété associées à un cancer potentiellement mortel
- Dépression résistante
- Trouble d'usage
- ESPT (MDMA et Ketamine)



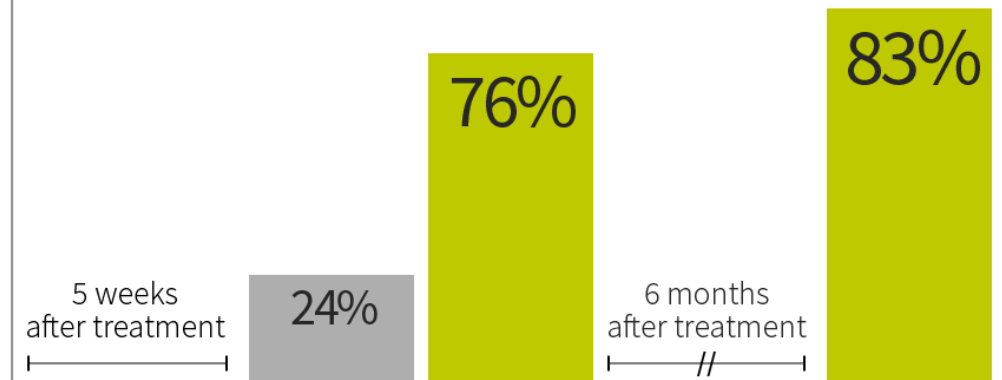
...were treated with either a high dose of psilocybin or an active placebo

■ Control group
■ Psilocybin group

Improvements in Depression



Improvements in Anxiety



Percent of patients showing clinically significant response rate to treatment. (Griffiths et al. 2016)

PAP et Trouble d'Usage

- Toujours été l'un des focus principaux
- Entre 1950 et 1970, plus de 1000 articles publiés totalisant plus de 40 000 participants, avec une grande proportion dans le domaine de l'addiction
- Alcoolisme: Hypothèse initiale dans cette population était de simuler un delirium tremens chez les patients souffrant de TU alcool afin d'avoir un effet aversif
- Observation contraire : Les patients ne décrivaient non pas des réactions dysphoriques, mais bien des expériences positives, spirituelles, d'unité et de désir de connexion avec leurs proches, loin de la consommation
- Multiples études avec rigueur scientifique moderne en cours

NON COUVERT AUJOURD'HUI

- Les études individuelles des années 50 et 60
- Les études transversales / enquêtes, sondages populationnels (majoritairement par internet)
- Les études portant sur la kétamine / thérapie assistée par la kétamine
- Les études observationnelles en milieu « naturalistique » (Ibogaine pour le sevrage d'opioïdes & Ayahuasca surtout)
- Études ethnographiques et anthropologiques
- Les rapports de cas
- Donc...

Données probantes modernes

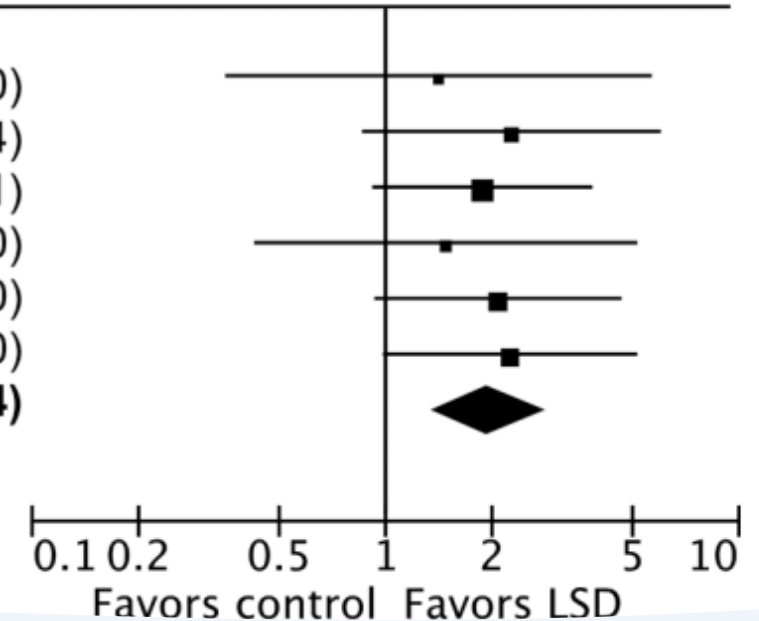
- LSD pour TU alcool
- Psilocybine pour TU tabac
- Psilocybine pour TU alcool
- Ibogaïne pour TU opioïde



	Follow-up (months)	LSD (n/N)	Control (n/N)	Weight	Odds Ratio (95% CI)
First follow-up					
Smart <i>et al.</i> , 1966	6	^a /10	^a /20	7.2%	1.41 (0.36-5.60)
Hollister <i>et al.</i> , 1969	2	18/36	11/36	14.7%	2.27 (0.87-5.94)
Ludwig <i>et al.</i> , 1969	1	88/132	31/44	27.3%	1.88 (0.93-3.81)
Bowen <i>et al.</i> , 1970	12	9/22	7/22	8.9%	1.48 (0.43-5.10)
Pahnke <i>et al.</i> , 1970	6	34/73	13/44	21.6%	2.08 (0.94-4.60)
Tomsovic & Edwards, 1970	3	30/52	17/45	20.4%	2.25 (0.99-5.10)
Total		325	211	100%	1.96 (1.36-2.84)

Test for heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.65$, $df = 5$ ($P = 0.99$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.59$ ($P = 0.0003$)



LSD pour TU alcool

- 6 ECR
- 536 patients
- Effet significatif du LSD sur la consommation d'alcool à court et à moyen terme, mais non statistiquement significatif à long terme (» 6 mois)
- Effet non significatif sur l'abstinence à court, moyen et long terme

Psilocybine en TU Tabac

Journal of Psychopharmacology

Pilot Study of the 5-HT_{2A}R Agonist Psilocybin in the Treatment of Tobacco Addiction

Matthew W. Johnson, PhD¹, Albert Garcia-Romeu, PhD¹, Mary P. Cosimano, MSW¹, and Roland R. Griffiths, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

²Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

- 15 participants
- 2 à 3 séances de psilocybine intégrées à un programme de 15 semaines de cessation tabagique
- **80% (12/15) d'abstinence à 6 mois**

- Moyenne de 19 cig / j
- Moyenne de 31 ans de consommation
- Moyenne de 6 tentatives antérieures échouées

<https://doi.org/10.1177/026988111454829>

Psilocybine en TU Alcool

Journal of Psychopharmacology

Original Papers

Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study

Michael P Bogenschutz¹, Alyssa A Forcehimes¹, Jessica A Pommy¹, Claire E Wilcox¹, PCR Barbosa², and Rick J Strassman¹

- 10 participants
- 1 à 2 séances de psilocybine intégrée à un programme de 12 semaines de thérapie motivationnelle
- Pourcentage de jours de forte consommation d'alcool (**Différence moyenne= 26.0 (22.4), 95% CI 8.7–43.2, $t(8) = 3.477, p = 0.008$**) <https://doi.org/10.1177/02698811145651>

Psilocybine en TLU Alcool

JAMA Psychiatry

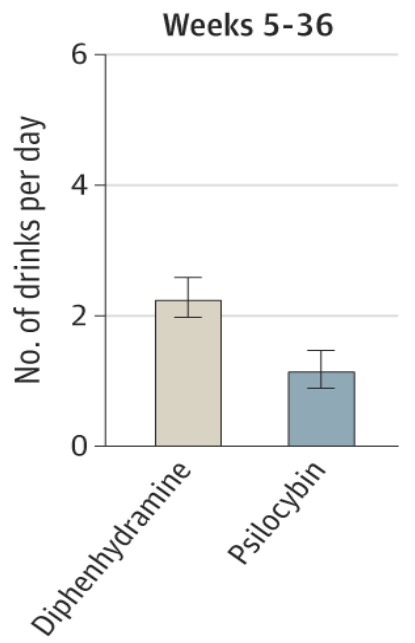
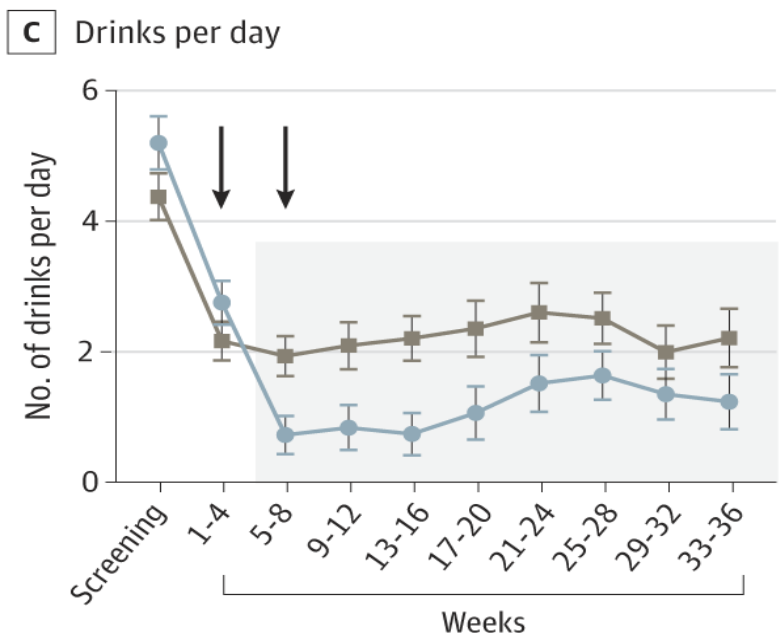
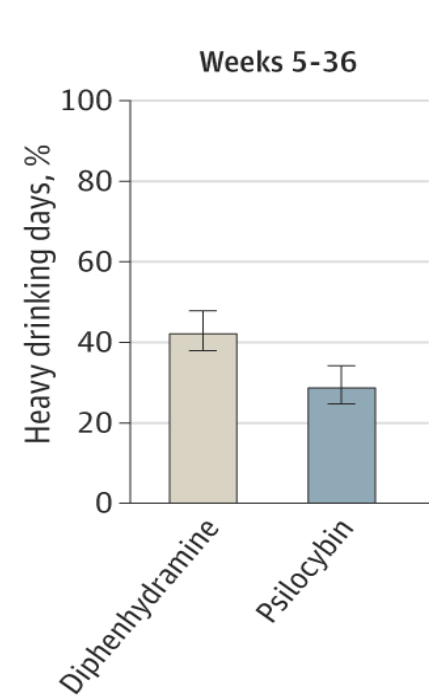
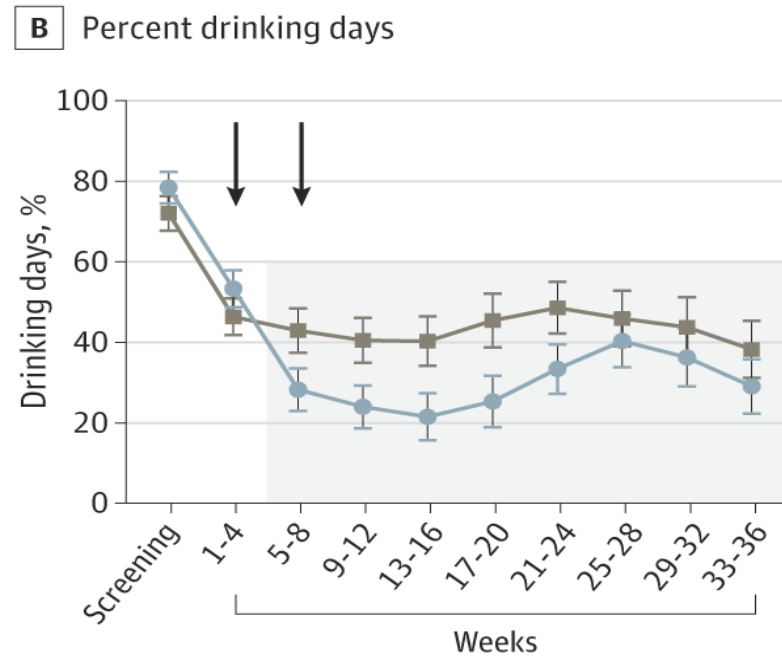
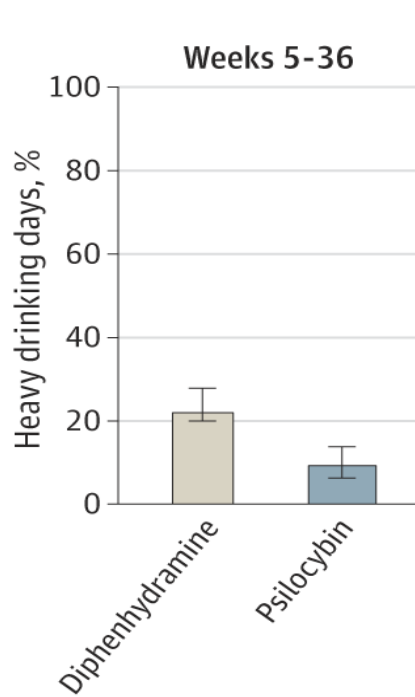
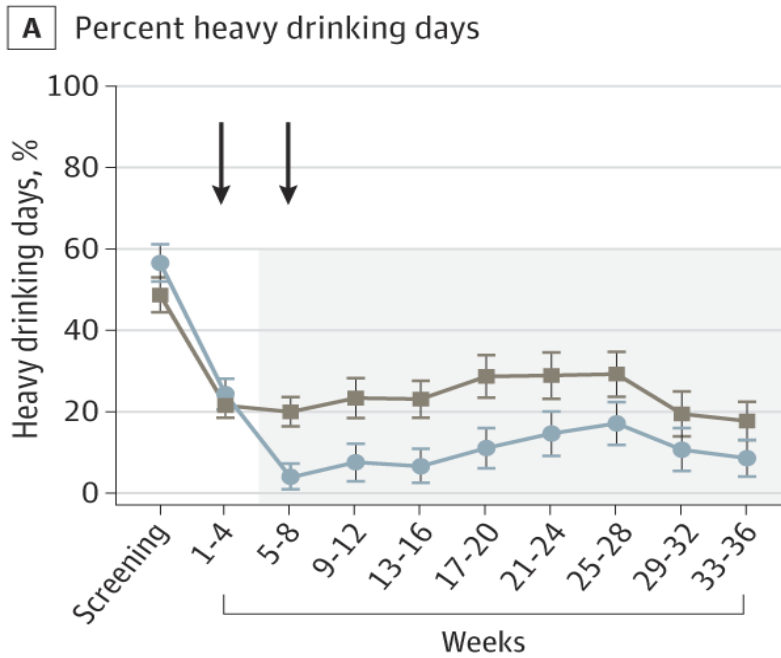
JAMA Psychiatry | [Original Investigation](#)

Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder A Randomized Clinical Trial

Michael P. Bogenschutz, MD; Stephen Ross, MD; Snehal Bhatt, MD; Tara Baron, MA; Alyssa A. Forcehimes, PhD; Eugene Laska, PhD; Sarah E. Mennenga, PhD; Kelley O'Donnell, MD, PhD; Lindsey T. Owens, MA; Samantha Podrebarac, MA; John Rotrosen, MD; J. Scott Tonigan, PhD; Lindsay Worth, MA

- 93 participants randomisés en double aveugle
- 2 séances de psilocybine intégrées à un programme de 12 semaines de TCC + MET Vs Benadryl + psychothérapie
- Pourcentage de jours de forte consommation d'alcool pendant la période de 32 semaines en double aveugle : **Différence moyenne de 13,9 % (IC à 95 %, 3,0-24,7 ; F1,86 = 6,43 ; P = 0,01).**

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2795625>



L'expérience comme médiateur de changements

Current
Drug Abuse Reviews

Psilocybin-occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction

Albert Garcia-Romeu, PhD¹, Roland R. Griffiths, PhD^{1,2}, and Matthew W. Johnson, PhD¹

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

²Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

DOI: [10.2174/1874473708666150107121331](https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331)

Alcaloïdes IBOGA, IBOGAÏNE ET LES OPIOÏDES



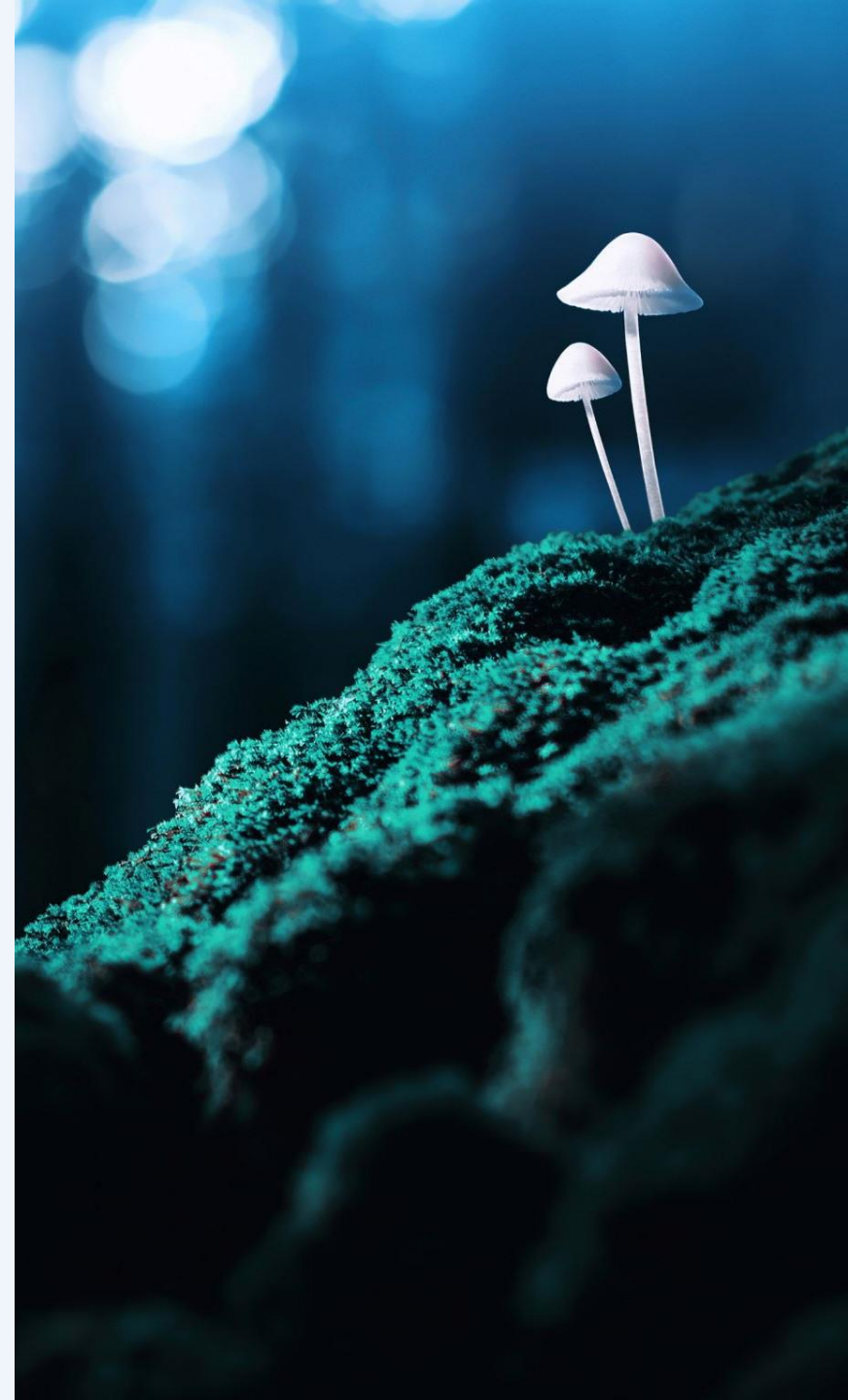
24 études

704 patients

2 ECR en double-aveugle (Étude de phase 1; Étude de phase 2 : Sevrage Non sig. Diff)

Dans l'Histoire...

- Au centre de la religion et du mysticisme (expériences ineffables)
- Plusieurs millénaires, plusieurs cultures niveau mondial
- Possible rôle clé au sein des premiers sacrements chrétiens (e.g. consommation de vin avec ingrédients psychoactifs dans la Grèce antique)
- Perceptions culturelles polarisées: substances sacrées vs dangereuses (voire illégales = prohibition 1970)
- Retour en force depuis 2006: Mystical Experience Questionnaire (MEQ) (John Hopkins)

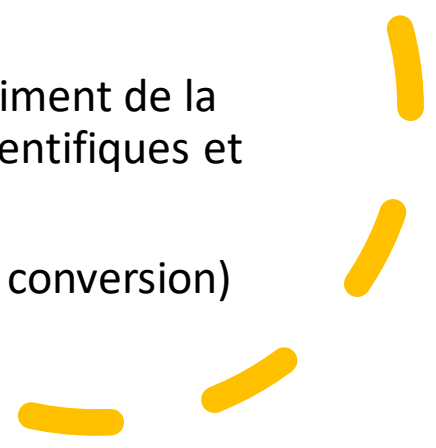


Ethical principles of traditional Indigenous medicine to guide western psychedelic research and practice

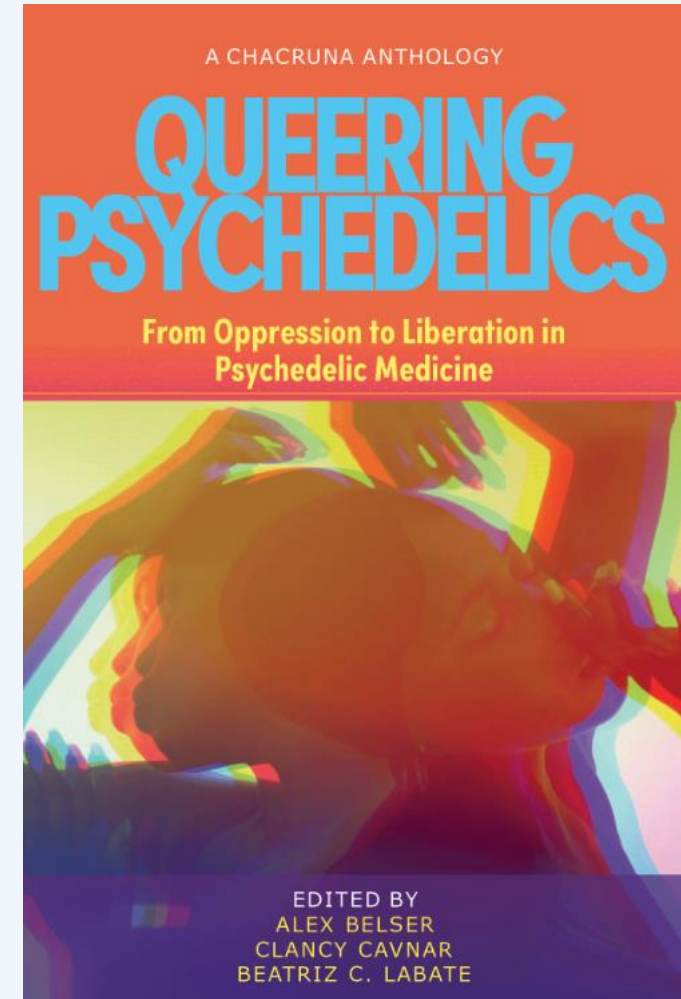
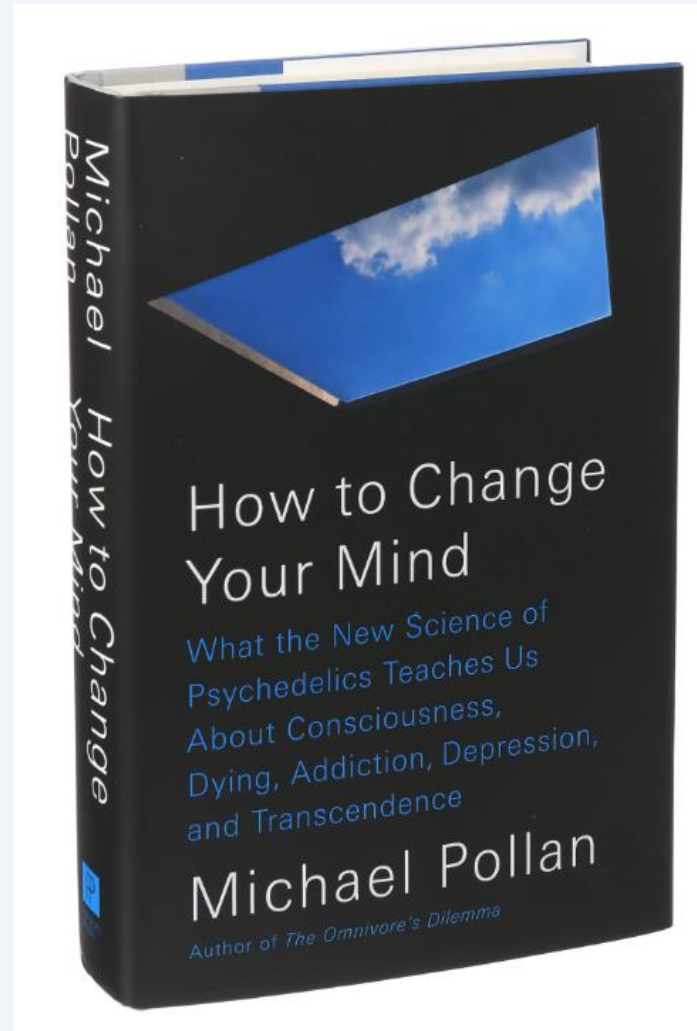
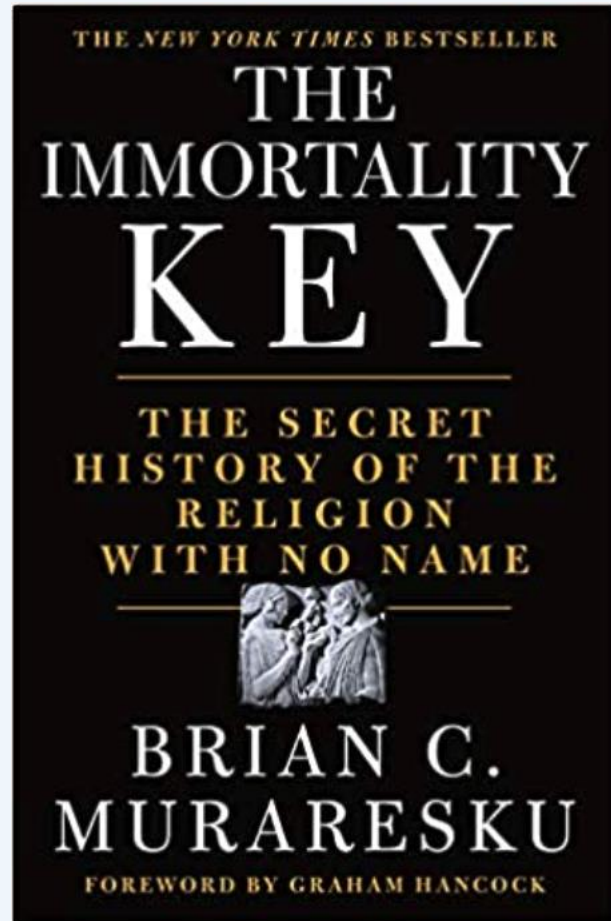
[Yuria Celidwen](#)  ^m  • [Nicole Redvers](#) ^m • [Cicilia Githaiga](#) ^m • [Janeth Calambás](#) ^m • [Karen Añaños](#) • [Miguel Evanjuanoy Chindoy](#) ^m • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Quelques réflexions autour des erreurs du passé...

- Approche colonialiste ignorante ou ne respectant pas les traditions indigènes
- Monétarisation au profit des communautés occidentales
- Gain de popularité incontrôlable (contre-culture) au détriment de la recherche à des fins d'avancement des connaissances scientifiques et d'acceptabilité sociale/politique
- Utilisations inorthodoxes et banalisées (e.g. thérapies de conversion)
- Etc.



Lectures de chevet





Dans l'Histoire...

- Art pariétal (cavernes) datant de 6000-9000 ans: champignons psychédéliques (Algérie & Espagne)
- Peyote 3700 BC (région du Texas)
- San Pedro datant de 3000 ans (Pérou)
- "Shaman's Pouch" (bufoténine + DMT) datant de 1000 ans: ayahuasca remontant plusieurs millénaires (Bolivie)
- 1496-1864: plusieurs témoignages d'explorateurs, de missionnaires et membres du clergé, ainsi que de scientifiques décrivent l'utilisation de substances psychédéliques auprès de communautés indigènes
- 1897: 1ère expérience avec psychédélique purifié (mescaline) (Albert Heffter)
- 1912: découverte de la MDMA (Anton Köllisch)
- 1938 & 1943: découverte (LSD-25) & ingestion accidentelle du LSD (Albert Hoffman)
- 1953-1957: les psychédéliques sont popularisés par les voix d'artistes et d'auteurs marquants (William S. Burroughs, Aldoux Huxley)

En 1955, la participation à une Cérémonie sous Psilocybine du banquier américain Robert Gordon Morgan rapportée dans le magazine Life (Seeking the Magic Mushroom) = début de la contre-culture hippie des années 60

Maria
Sabina





Peyote

Thé d'ayahuasca





Nixon

- En 1966, l'utilisation du peyote, de la mescaline, du LSD, et du DMT sont interdits aux États-Unis
- In 1970, le LSD, le DMT, la MDA, la psilocybine, la psilocine, la mescaline, le peyote et le cannabis sont intégrés au sein du Tableau I (Schedule I) du *Controlled Substances Act* des États-Unis après 2 décennies de recherche scientifique et malgré une opposition importante de la communauté scientifique.
- Cette législation crée la Guerre contre les drogues (*War on Drugs*) au détriment de la recherche scientifique = interruption ad 2006, crise des opioïdes, incarcérations, décès...

"Drugs don't kill: prohibition does"

Chapitre de vie

- Vision des choses et ma pratique médicale = reflets de mon vécu en tant qu'individu BIPOC de la communauté LGBTQIA2+ & en tant qu'immigrant de 2e génération (parents de la guerre et les traumatismes intergénérationnels) dans notre société occidentale/hétéronormée québécoise (dont je suis fier)
- Syndrome de l'imposteur perpétuel & insécurités identitaires/culturelles au coeur de mes préoccupations
 - Impression de devoir faire 2 fois l'effort pour la même reconnaissance
- Expériences personnelles ponctuelles marquantes (psychédéliques et autres): 18 ans et début 20aine lors de périodes de transition charnières, difficultés d'adaptation durant ma formation médicale, année sabbatique/voyages, épuisement personnel et autour de moi, décès/santé mentale

Chapitre de vie

- De par ces expériences, intérêts (malgré moi) pour les injustices sociales, l'équité en matière de santé, l'impact de l'intersectionnalité et des stigmatisations diverses, la santé mentale ainsi que les enjeux de stress minoritaire (incluant les traumatismes par nos soins-mêmes e.g. stérilisations forcées), la réduction des méfaits – tous au coeur de nos pratiques en dépendance qui nous réunissent ce jour
- Climat actuel incompatible avec l'épanouissement de la 1ere ligne (médecins de famille)
- 25% augmentation dépression/anxiété mondialement selon l'OMS vs manque criant de ressources et d'outils thérapeutiques
- Alors, comment s'enraciner et réapprendre à vivre ce que j'appelle notre TSPT collectif?



Cas clinique

- Personne AMAB 30 ans
- Assignée Homme à la naissance basé sur les OGE, s'identifie homme/non binaire, HARSAH, haut potentiel intellectuel, classe moyenne
- Ingénieur.e de métier
- Suivi HSV/dépistages des ITSS/suivi PrEP en médecine familiale (GMF) sans facteur de vulnérabilité jusqu'en 2018-2019
- Aîné.e de 3 enfants, parents séparés lorsque jeune (départ de son père à 10 ans) suite à mariage chaotique, père peu présent même avant la séparation, mère exigeante et insoucieuse des besoins émotionnels, par la suite beau-père physiquement abusif, a vécu viol à 16 ans par son 1er copain
- Déménagé.e en 2018 de la France avec son copain exclusif de pls années

Cas clinique

- A développé ici TU stimulants sous forme Crystal Meth (dont UDIV à 2 reprises) 2019-2021 menant au bris du couple avant le début pandémie
- Utilisation en contexte sexuel (chemsex), conséquences sur la santé (ulcère OGE pls mois + gg inguinal = LGV)
- Séparation vécue + isolement social subséquent vécus difficilement
- A réussi à se sevrer du Crystal en 2021 mais transfert à la cocaïne depuis
- Consommation de cocaïne à l'heure actuelle diminuée (2 fois dans le dernier mois) = demeure une de ses préoccupations majeures (culpabilisation)
- Patient.e décrit sa dépendance au Crystal Meth comme sa période la plus "dark" et crainte de rechute nourrit ses pensées anxieuses/intrusives
- Explore à temps partiel l'industrie de la pornographie (acteur.rice à temps partiel) depuis le début de sa consommation, exprime qu'il veut prendre le contrôle de son image et de sa sexualité "C'est comme un Fuck You aux standards de la communauté"

Cas clinique

- Sx anxieux et dysthymiques x le début de son TU, diminués depuis arrêt du crystal meth, mais demeurent au 1er plan
- Nouveau couple dans la dernière année+
- Besoin intransigeant de devoir être parfait pour être valide = hyperfonctionnel au travail, extrêmes dans la conso et la performance sexuelle (partenaires sexuels multiples, porno), hautes attentes par rapport à nouveau couple (ouvert)
- S'engage à des suivis psychothérapeutiques depuis dernières années
- Dans l'exploration de ses Sx, une pharmacothérapie par Mirtazapine puis Zoloft puis Bupropion (+ Méthylphénidate comme Tx off-label du TU) a été tenté, sans résolution complète de ses Sx
- Il y a presque 1 an: profond besoin qui persiste d'aller plus loin que la "gestion" de ses Sx:
 - J'accepte de superviser son utilisation personnelle de 1 dose unique psilocybine, afin de lui offrir un espace thérapeutique sécuritaire (réduction des méfaits)**

Cas clinique

- DERNIÈRE ANNÉE: important travail d'intégration dans la dernière année: renoue avec soi-même, ses besoins et ses limites, trouve sens à son quotidien, réussit à déléguer/moins s'en mettre sur les épaules, se libère de sa culpabilité autour de sa consommation & de la porno pour adopter une perspective plus saine de consommation responsable, alimente les relations qui lui font du bien (copain actuel et membres de sa famille), se détache de celles qui lui sont délétères
- Fragilisation affective autour des fêtes 2022 (pré retour en France): augmentation de sa consommation de cocaïne
- Convenons ensemble de tenter une thérapie par kétamine à son retour, suite à discussion exhaustive des risques (consentement éclairé exhaustif)
- Besoin de clarifier les diagnostics psychiatriques afin d'enligner le traitement: **TSPT complexe**, TAG, Trouble dépressif en rémission partielle vs Trouble dépressif persistant, Traits de la personnalité O-C (+TU stimulants)
- A subi 2 traitements par kétamine ad ce jour (+ suivis psychiatre + t. social) = expériences décrites comme significatives et bénéfiques, "ont sauvé sa vie", dernières conversations autour de ses traumatismes familiaux (1ere fois) et de sa volonté de quitter la porno pour se concentrer à aider d'autres personnes vivant des expériences similaires

HEALING IS NOT LINEAR

The text "HEALING IS NOT LINEAR" is written in a bold, black, sans-serif font. The words are arranged in three groups: "HEALING" on the left, "IS NOT" in the middle, and "LINEAR" on the right. The text is superimposed on a thick, wavy line that is composed of multiple parallel lines in a rainbow color palette (purple, blue, green, yellow, orange, red, pink). The line starts on the left, dips down, rises up, dips down again, rises up, and dips down a third time before ending on the right. The background is white, and there is a faint, grey, abstract shape on the right side of the image.

Programme d'Accès Spécial

- Depuis le 5 janvier 2022, le Programme d'Accès Spécial de Santé Canada nous permet de demander accès à des traitements psychédéliques (psilocybine, MDMA) pour des indications précises ayant échoué la plupart des lignes de traitements usuels
- 1 approbation pour TDM réfractaire (échecs AD, psychoTx, ECT et traitements par kétamine IV/IN/sublinguale) + 1 approbation pour détresse de fin de vie (contexte AMM/handicap neuromoteur)
- Enjeux bureaucratiques (paperasse) vs organisationnels (fournisseurs licenciés) vs de ressources (infrastructures cliniques, formation des clinicien.nes, nursing) vs engouement précipité et médiatisé de ces traitements = prudence! (Nixon 1970)



Quelques barrières à considérer

- Régulations/normes/standardisation & qualité des services
- Paucité des ressources disponibles dans l'espace communautaire
- Clarification des qualifications et des besoins de formations, peu de personnes formées à l'heure actuelle, staff admin/nursing, horaires cliniques, pharmacies partenaires, dispo d'espaces thérapeutiques, soutien des spécialistes
- Caractère "off label" et encore expérimental
- Gestion des attentes de patient.es et déconstruction, agendas cachés chez les soignant.es ainsi que chez les patient.es
- Privé *versus* remboursement RAMQ
- Maintenir le respect de l'aspect sacré & traditionnel de ces traitements

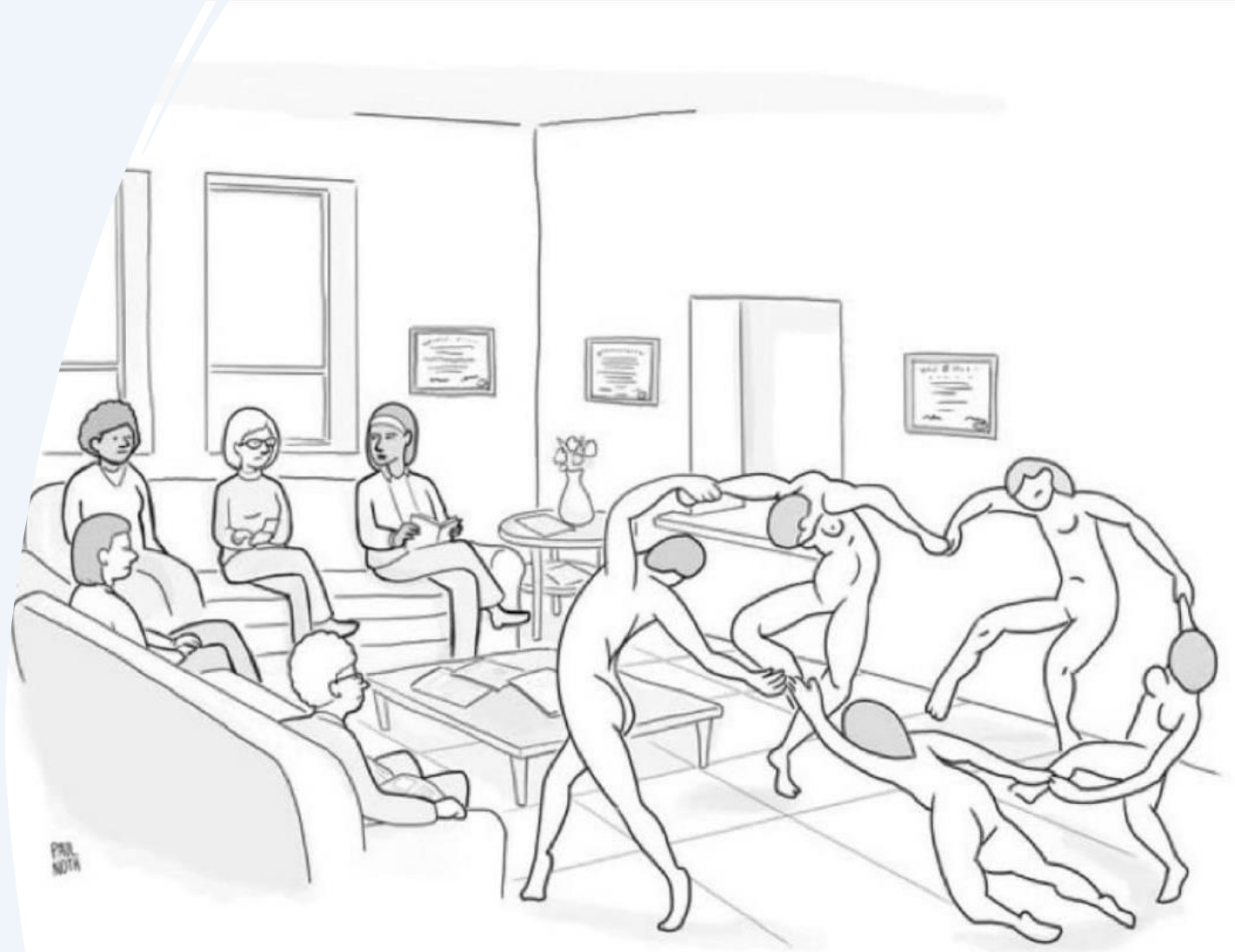
Les risques et biais

- **Niveau de la recherche**
 - Validité interne
 - Validité externe
- **Au niveau clinique**
 - Formation et accréditation
 - Risques médicaux et psychologiques
 - Abus
- **Niveau sociétal et éthique**
 - Réglementation et économie

Recherche

- Petites tailles d'échantillons et peu d'études
 - Nous en sommes encore au niveau de preuves (rigoureuses) anecdotiques
- Principaux problèmes de validité interne dans les données actuelles
 - **Biais de sélection**
 - Autoréférence des patients
 - Procédures de sélection rigoureuses
 - La sélection des participants sur la base de facteurs/traits potentiels qui pourraient être directement liés aux résultats mesurés est un biais majeur de validité interne
 - **Biais secondaires aux écarts du protocole d'étude ?**
 - Impossible à savoir avec les rapports obscurs actuels sur les protocoles étudiés

Recherche



“So I’m guessing we’re in the placebo group.”

Recherche

- **Biais dans la mesure des résultats**

- Attentes et «unblinding»

- Boucles de rétroaction où les attentes exagérées façonnent elles-mêmes le potentiel de la thérapie psychédélique

- **Biais dans la transmission des résultats**

- Résultats à court et à long terme (encore pires !)

- **Reproductibilité des études initiales ?**

- Le paysage de la recherche psychédélique est en train de changer
 - On peut s'attendre à ce que les premiers défenseurs d'un nouveau traitement soient enthousiastes +++
 - Les effets d'interaction entre les biais des chercheurs et la sensibilité des psychédéliques au contexte de leur utilisation ont très probablement contribué de façon importante aux résultats observés

Exemple d'une étude «groundbreaking»

Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention–Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder



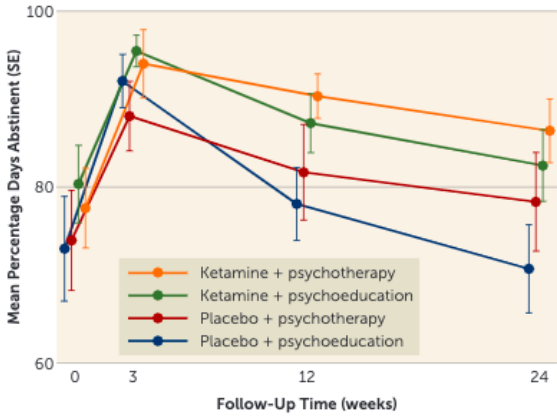
Meryem Grabski, Ph.D., Amy McAndrew, Ph.D., Will Lawn, Ph.D., Beth Marsh, B.Sc., Laura Raymen, M.Sc., Tobias Stevens, Ph.D., Lorna Hardy, Ph.D., Fiona Warren, Ph.D., Michael Bloomfield, Ph.D., Anya Borissova, M.D., Emily Maschauer, M.Sc., Rupert Broomby, M.D., Robert Price, M.D., Rachel Coathup, M.D., David Gilhooly, M.D., Edward Palmer, M.D., Richard Gordon-Williams, M.D., Robert Hill, Ph.D., Jen Harris, D.Clin.Psych., O. Merve Mollaahmetoglu, M.Sc., H. Valerie Curran, D.Clin.Psych., Brigitta Brandner, M.D., Anne Lingford-Hughes, M.D., Ph.D., Celia J.A. Morgan , Ph.D. **Show Fewer Authors** 

TABLE 2. Alcohol relapse and depression scores at 3- and 6-month follow-ups in a study of ketamine and psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder (intention-to-treat population, based on observed data only)^a

Outcome	Ketamine + PT (N=24)		Ketamine + PE (N=24)		Placebo + PT (N=23)		Placebo + PE (N=25)		Ketamine Versus Placebo		Ketamine + PT vs. Ketamine + PE		Ketamine + PT vs. Placebo + PE	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	Odds ratio ^b	95% CI	Odds ratio ^b	95% CI	Odds ratio ^b	95% CI
Confirmed alcohol relapse (maximum, 180 days)														
3 months ^c	12/21	57	13/22	59	13/21	62	17/24	71						
6 months ^d	13/21	62	15/22	68	14/21	67	18/23	78	0.70	0.28, 1.75	0.75	0.21, 2.65	0.46	0.12, 1.74
Confirmed alcohol relapse ^{d,e} (maximum, 180 days)														
6 months									0.80	0.31, 2.10	0.53	0.12, 2.34	0.46	0.11, 1.84
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean diff ^f	95% CI				

FIGURE 3. Percentage days abstinent across the four treatment conditions in a study of ketamine and psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder^a



Exemple d'une étude «groundbreaking»

NEWS

Ketamine and psychotherapy 'helps' alcoholics, says Exeter study

[News](#) > [Medscape Medical News](#)

Ketamine an 'Intriguing New Therapy' for Alcoholism

Megan Brooks

January 25, 2022



“The ketamine blew my mind’: can psychedelics cure addiction and depression?

Exemple d'une étude «groundbreaking»

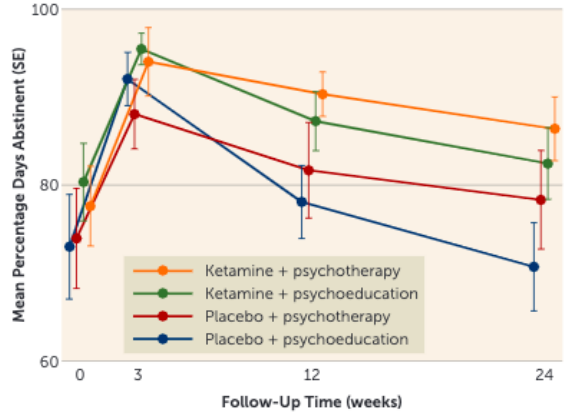
Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention–Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder

Meryem Grabski, Ph.D., Amy McAndrew, Ph.D., Will Lawn, Ph.D., Beth Marsh, B.Sc., Laura Raymen, M.Sc., Tobias Stevens, Ph.D., Lorna Hardy, Ph.D., Fiona Warren, Ph.D., Michael Bloomfield, Ph.D., Anya Borissova, M.D., Emily Maschauer, M.Sc., Rupert Broomby, M.D., Robert Price, M.D., Rachel Coathup, M.D., David Gilhooly, M.D., Edward Palmer, M.D., Richard Gordon-Williams, M.D., Robert Hill, Ph.D., Jen Harris, D.Clin.Psych., O. Merve Mollaahmetoglu, M.Sc., H. Valerie Curran, D.Clin.Psych., Brigitta Brandner, M.D., Anne Lingford-Hughes, M.D., Ph.D., Celia J.A. Morgan [✉](#), Ph.D. **Show Fewer Authors** [^](#)

TABLE 2. Alcohol relapse and depression scores at 3- and 6-month follow-ups in a study of ketamine and psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder (intention-to-treat population, based on observed data only)^a

Outcome	Ketamine + PT (N=24)		Ketamine + PE (N=24)		Placebo + PT (N=23)		Placebo + PE (N=25)		Ketamine Versus Placebo		Ketamine + PT vs. Ketamine + PE		Ketamine + PT vs. Placebo + PE	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	Odds ratio ^b	95% CI	Odds ratio ^b	95% CI	Odds ratio ^b	95% CI
Confirmed alcohol relapse (maximum, 180 days)														
3 months ^c	12/21	57	13/22	59	13/21	62	17/24	71						
6 months ^d	13/21	62	15/22	68	14/21	67	18/23	78	0.70	0.28, 1.75	0.75	0.21, 2.65	0.46	0.12, 1.74
Confirmed alcohol relapse ^{d,e} (maximum, 180 days)														
6 months									0.80	0.31, 2.10	0.53	0.12, 2.34	0.46	0.11, 1.84
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean diff ^f	95% CI				

FIGURE 3. Percentage days abstinent across the four treatment conditions in a study of ketamine and psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder^a



Exemple d'effets à long terme

Journal of Psychopharmacology

Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer

[Gabrielle I Agin-Liebes](#)  , [Tara Malone](#), [...], and [Stephen Ross](#)  [View all authors and affiliations](#)

Volume 34, Issue 2 | <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>

- **«At the second (4.5 year) follow-up approximately, 60-80% of participants met criteria for clinically significant antidepressant or anxiolytic responses »**
 - La majorité des participants ont repris leur ATD ou ont maintenu un suivi psychothérapeutique...

Recherche

- Validité externe
 - Nulle ?

Recherche

- Validité externe

JAMA Psychiatry | [Original Investigation](#)

Percentage of Heavy Drinking Psilocybin-Assisted Psychot of Adult Patients With Alcohol Use Disorder A Randomized Clinical Trial

Michael P. Bogenschutz, MD; Stephen Ross, MD; Snehal Bhatt, MD; Tara Baron, MA; Alyssa A. Forcehimes, PhD; Eugene Laska, PhD;
Sarah E. Mennenga, PhD; Kelley O'Donnell, MD, PhD; Lindsey T. Owens, MA; Samantha Podrebarac, MA;
John Rotrosen, MD; J. Scott Tonigan, PhD; Lindsay Worth, MA

Demographic characteristics			
Age, y	45.78 (11.56)	44.24 (12.15)	47.18 (10.93)
Household income, median (range), \$	100 000 (3700-4 000 000)	110 000 (8000-800 000)	100 000 (3700-4 000 000)
Drinks per day	4.78 (2.62)	4.33 (2.39)	5.20 (2.78)
Drinks per drinking day	7.10 (4.05)	6.64 (3.37)	7.52 (4.58)
No. of dependence criteria ^b	5.25 (1.22)	5.41 (1.20)	5.10 (1.23)
Age at onset, y	31.42 (11.42)	30.96 (12.03)	31.86 (10.92)

- “ the study population was lower in drinking intensity at screening than in most AUD medication trials, and results cannot be assumed to generalize to populations with more severe AUD ”

Au niveau clinique

- Le succès de l'application de la PAP aux environnements cliniques dépendra de l'adéquation des compétences, des procédures et des normes éthiques.
- Le risque de mauvaises pratiques cliniques est important, tout comme les conséquences pour les patients.
- Les mauvaises pratiques pourraient finalement s'avérer être le plus grand obstacle à la transposition réussie de la PAP de la recherche à la pratique clinique

Au niveau clinique

- Formation inadéquate
 - La recherche est menée principalement par des cliniciens qui sont particulièrement engagés dans l'approche.
 - La psychothérapie psychédélique est-elle réellement déployable à grande échelle ?
 - Thérapeute approprié
 - Pénurie de thérapeutes
 - Capacité des organismes de formation
 - Options de formation très limitées
 - Contenu pédagogique
 - Contrôle de la qualité ?
 - Certification, accréditation et réglementation ?

Au niveau clinique

- Risques Médicaux
 - Les effets physiologiques indésirables des psychédéliques sont rares et transitoires
 - Concernent principalement les réactions cardiovasculaires
 - Risques plus importants posés par les interactions pharmacologiques
- Risques psychologiques
 - Susceptibilité aux épisodes psychotiques ou maniaques
 - Traumatisme associé à des expériences difficiles
 - Réactions de rebond de la dépression ou de l'anxiété
 - Désespoir, nihilisme, crise spirituelle et existentielle
 - Fausses mémoires et savoirs «non-médiés»

Au niveau clinique

- L'analogie du plâtre Vs l'opération
 - Comment allons-nous organiser les soins après le PAP ? De quel type de suivi ces patients auront besoin ?
 - Risque encore plus grand en trouble d'usage ?

Au niveau clinique

- Violation des limites et abus
 - La transgression des limites éthiques est un risque permanent
 - États de conscience altérés, déséquilibres de pouvoir et patients vulnérables
 - Les garanties actuelles du protocole de recherche se traduiront-elles par une pratique sûre du PAP dans le travail clinique communautaire ?
 - Dyades de thérapeutes homme-femme
 - Séances filmées avec supervision continue par des thérapeutes expérimentés
 - Pratiques transparentes
 - Supervision par des comités d'éthique et des comités de révision
- Attendez, est-ce que ces garanties ont empêché les abus ?

the Guardian

 **CBC** | MENU ▾

NEWS

Top Stories

**MDMA trials under review in Canada
over alleged abuse of study participants**

**MAPS Navigates
Multiple Scandals: Why
Health Canada Is
Reviewing MDMA Trials**

**Footage of therapists spooning and pinning down
patient in B.C. trial for MDMA therapy prompts
review**

Facteurs sociétaux et influences financières

- Les PAP risquent d'être affaiblis par divers facteurs autres que la capacité clinique
- Les aspects essentiels de l'efficacité clinique peuvent être compromis pour s'adapter aux normes actuelles de la médecine occidentale et au modèle pharmaceutique dominant
 - Interactions directives
 - Distance professionnelle
 - Temps de consultation courts
 - Pressions pour maximiser les profits
 - Commercialisation à outrance

Conclusion

- Changements de paradigmes, reprise des consciences sociales, respect des traditions et réparation, émerveillement et spiritualité
- Notion du guérisseur interne dans l'approche psychédéliques: seront-ils des outils de guérison collective?
- Futur proche prometteur (recherche très active, légalisations progressives, potentiel thérapeutique fort)
- Prendre le temps de soigner, d'échanger, d'apprendre et d'écouter pour que système de la santé puisse redorer son blason



MERCI!

Période de questions
et d'échanges