

# psychédéliques!

Journée de la Société de Psychiatrie de l'Est

Vendredi 17 Mars 2023

Centre Psychothérapique de Nancy - Salle Polyvalente  
1, rue du Dr Archambault, 54520 Laxou



# Pharmacologie des psychédéliques les portes de la compréhension ?

Hervé JAVELOT

PharmD, PhD

CREPP GE, EPSAN, Brumath

Faculté de Médecine, Strasbourg

[herve.javelot@ch-epsan.fr](mailto:herve.javelot@ch-epsan.fr) & [crepp@ch-epsan.fr](mailto:crepp@ch-epsan.fr)



# LAMBARÈNE

**Composition.** — Extrait total de racines de *Tabernanthe iboga* dosé à 6 mg 5 d'alcaloïdes totaux par *tablette* et par *comprimé*.

**Action thérapeutique.** — Stimulant neuro-musculaire, oriente les combustions cellulaires et efface la fatigue. Action toujours prolongée et non suivie de dépression. Antitoxique.

**Indications.** — *Dépressions* et *asthénies* physiques et intellectuelles, *convalescences* de maladies ou d'opérations, *maladies infectieuses*, *intoxications*, *névrites rétrobulbaires*, *sédentarité* et *cellulites*, effort physique ou intellectuel anormal à fournir par un sujet sain.

**Doses et mode d'emploi.** — *Tablettes* (avec cacao); *Comprimés*: 1 à 6 par jour.

Pratiquement pas de contre-indications.

Peut être administré aux hypertendus.

Ne pas utiliser le LAMBARÈNE le soir, sauf si l'on veut se livrer à un travail nocturne.

**Prix public :**

Boîte de 25 comprimés : classe 2 ; Boîte de 24 tablettes : classe 3.

Remboursé par la Sécurité Sociale.

# LAMBARÈNE

GLUTAMIQUE VITAMINÉ B<sub>12</sub> et PP.

**Composition.** — Extraits totaux de *Tabernanthe iboga* (3 mg 25 d'alcaloïdes totaux), acide glutamique, 0 g 35 ; pantothénate de calcium, 0 g 0075, vitamine B<sub>12</sub>, 0 g 002 ; vitamine PP, 0 g 0075 ; extrait de foie (14 γ de vit. B<sub>12</sub> par g), 0 g 05 par comprimé dragéifié.

**Action thérapeutique.** — En dehors de l'action tonique, stimulante et anti-toxique propre au LAMBARÈNE, la forme glutamique vitaminée constitue :

- un aliment de la cellule cérébrale ;
- un stimulant et un protecteur des cellules en général ;
- un facteur d'utilisation nutritive et d'entretien ;
- un facteur de croissance, de respiration et d'échanges tissulaires ;
- un élément antianémique, eutrophique et stimulant endocrinien.

**Indications.** — *Asthénie*, *dépressions physique, intellectuelle ou psychique*, *convalescence*, *surmenage*, *débilité* et *déficiences pathologiques* ou dues à l'âge.

**Posologie.** — De 2 à 12 comprimés par jour, dans la première moitié de la journée.

*Doses moyennes* : 6 comp. par jour chez l'adulte ; de 1 à 4 chez l'enfant, selon l'âge.

Cures de 2 ou 3 semaines à renouveler si besoin est (contre-indications pratiquement nulles).

**Prix public :**

Boîte de 50 dragées : classe 6.

Remboursé par la Sécurité Sociale.

**Laboratoires HOUDÉ**

9, rue Dieu — PARIS (X<sup>e</sup>).

(Tél. : BOLivar 57-70.)



Psychédéliques :  
c'est quoi ?



Pharmacochimiquement  
&  
Pharmacocinétiquement

# Psychédéliques « classiques » parmi les « classiques »

Noms communs / d'usage	Origine végétale	Noms chimiques complet (IUPAC) + abrégé	Classement pharmacochimique
<b>Mescaline</b>	Cactus Peyolt (plusieurs autres cactus)	2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthanamine <i>3,4,5-triméthoxy<u>phénéthylamine</u></i> <b>TMPEA (et dérivés TMA)</b>	<b>Phénéthylamine (PEA)</b>
<b>Psilocybine/ Psilocine</b>	Psilocybes (champignons autres que genre psilocybe)	4-Phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine <i>4-hydroxydiméthyl<u>tryptamine</u></i> <b>4-PO-DMT</b>	<b>Tryptamine (DMT)</b>
<b>LSD</b> (dérivé ergotamine, ergométrine)	Ergot de seigle ( <i>Claviceps purpurea</i> ) (champignon famille <i>Clavicipitaceae</i> )	(6aR,9R)-N,N-diethyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9- hexahydroindolo[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide <i>Diéthyllysergamide</i> <b>Lyserg<u>S</u>äure<u>D</u>iethylamid</b>	<b>Tryptamine (DMT)</b>
<b>DMT</b>	Plantes dont genres <i>Psychotria</i> (→ <i>Ayahuasca</i> ) et <i>Anadenanthera</i>	2-(1H-indol-3-yl)-N,N-diméthyléthanamine <i>N,N-<u>D</u>i<u>M</u>éthyl<u>T</u>ryptamine</i>	<b>Tryptamine (DMT)</b>

# Pharmacologie élémentaire ...





# L'étoile « monoaminergique » aveuglante ?



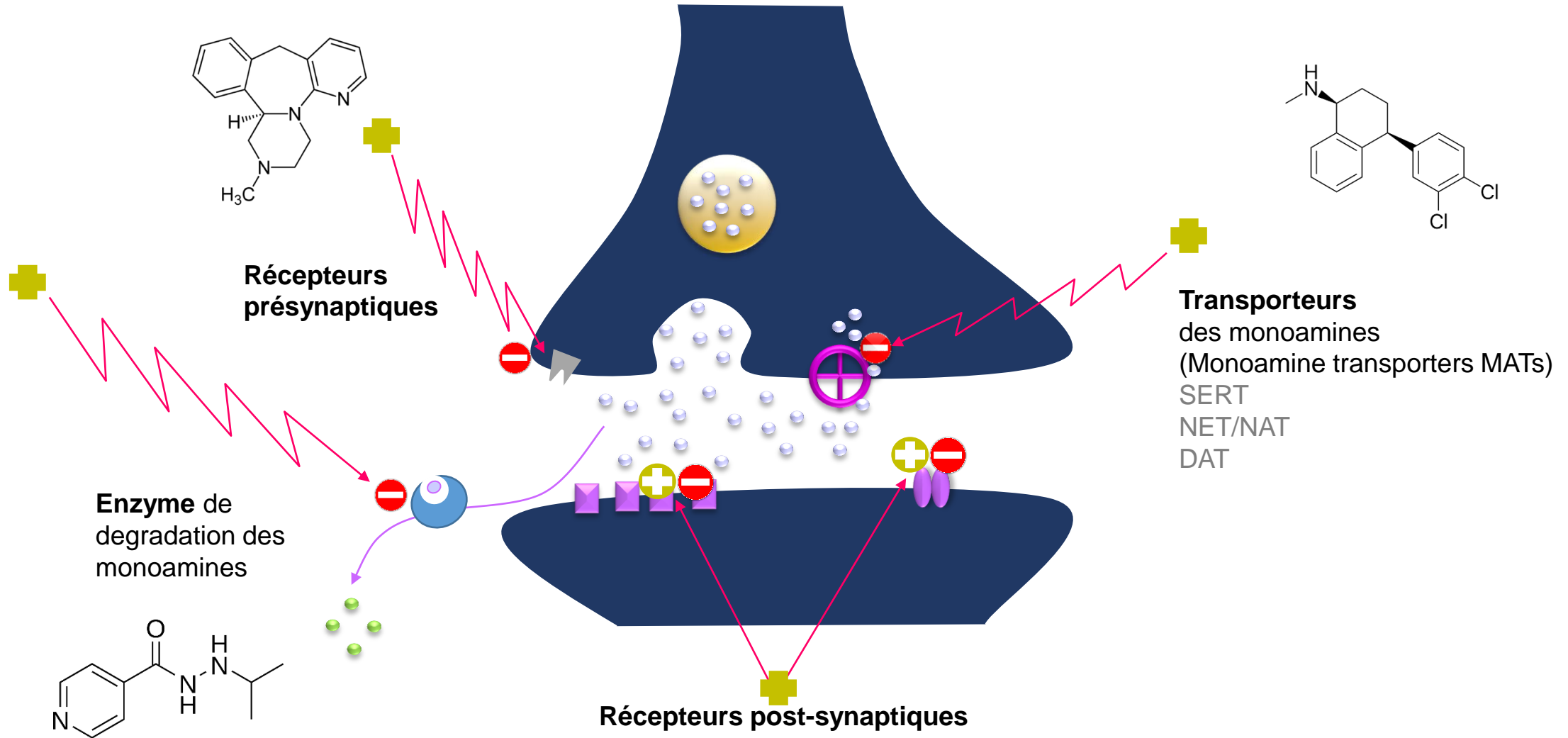
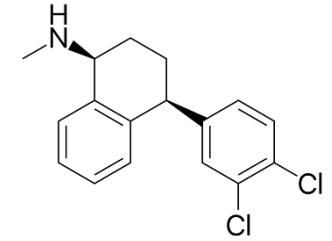
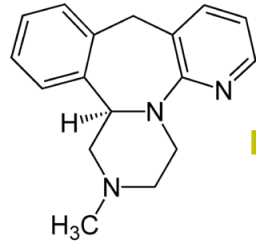
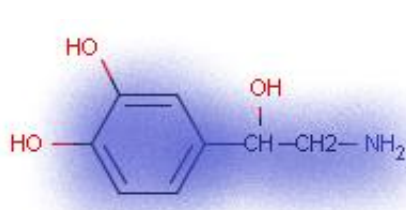
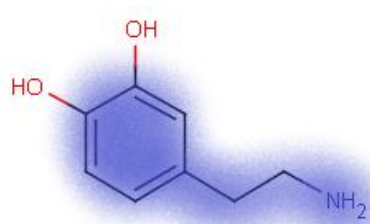
- **Histamine**
- **Catécholamines :**
  - Dopamine
  - Noradrénaline
  - Adrénaline
- **Tryptamines :**
  - Sérotonine
  - Mélatonine



- GABA
- Glutamate
- Endorphines
- Acétylcholine



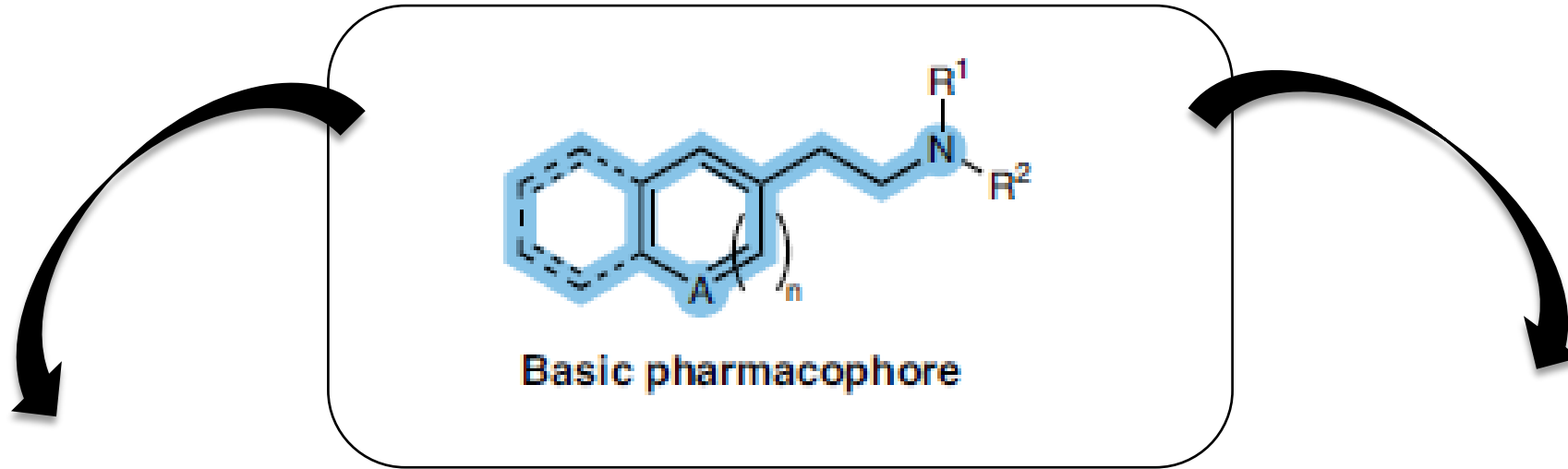
- Adénosine,
- Anandamide,
- Neuropeptides (substance P, neuropeptide Y, ...)
- Neurostéroïdes (allopregnalone)
- Etc...



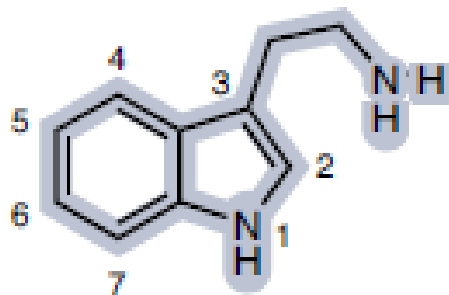


# Pharmacochimie des psychédéliques

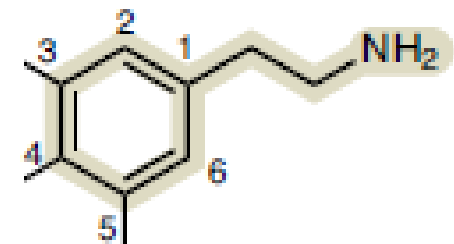
1



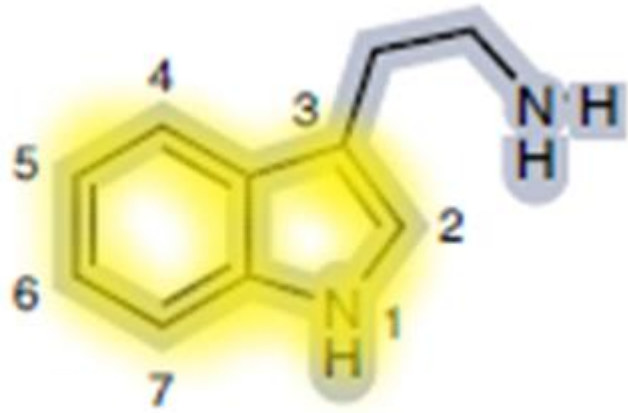
2



Tryptamine



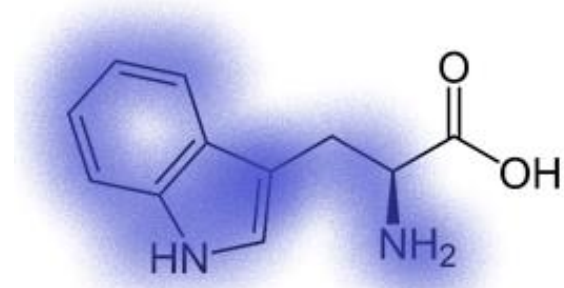
Phényléthylamine



**Tryptamine**



**Indole**

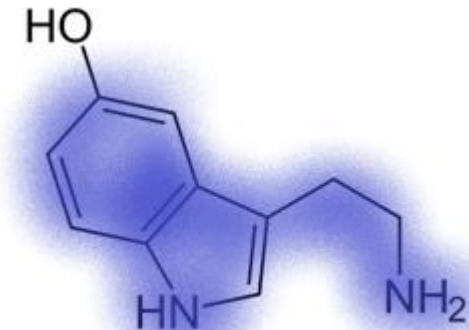


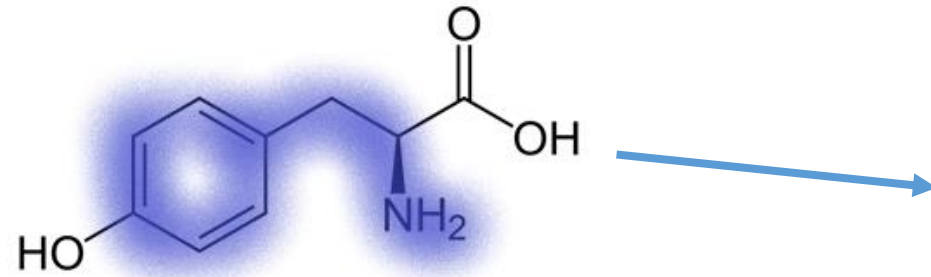
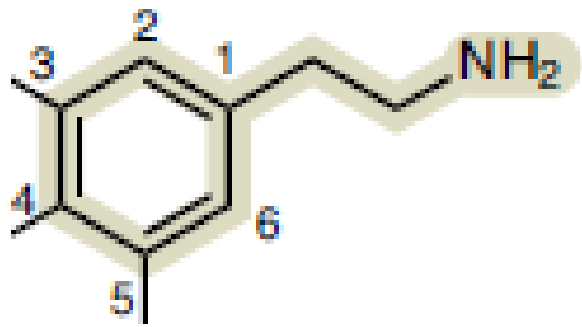
**Tryptophane**

↓  
**5-HTP**

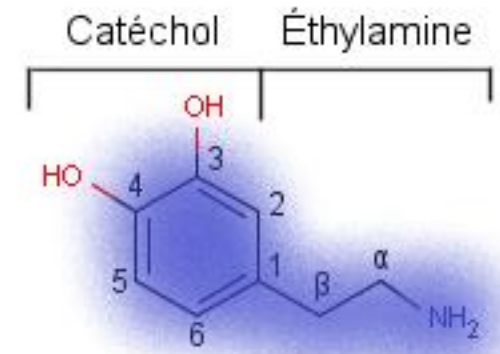
↓  
**5-HT**

**5- Hydroxy-Tryptamine  
= Sérotonine**



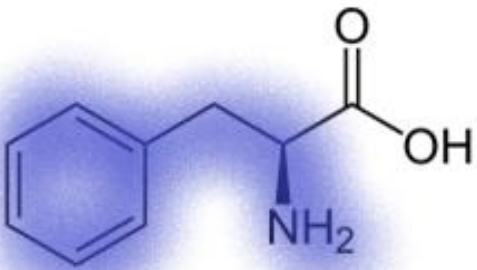


**L-Tyrosine**



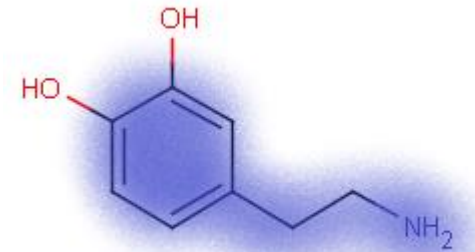
**Catécholamines**

**Phényléthylamine (PEA)**

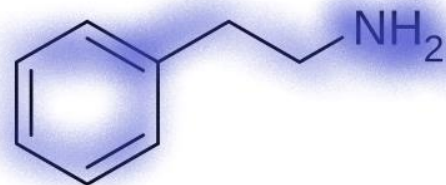


**L-Phénylalanine**

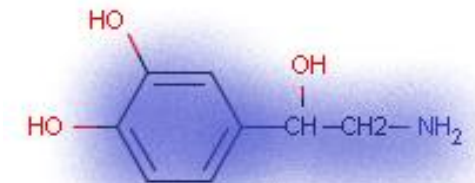
**2**



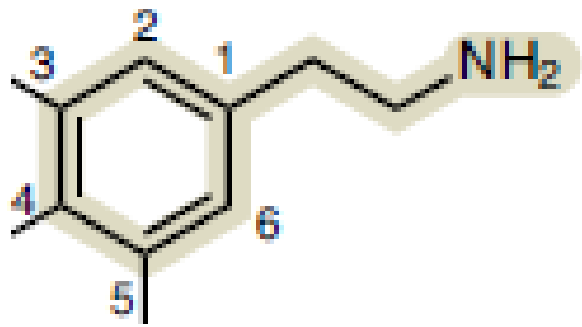
**Dopamine**



**Phénéthylamine (PEA)  
amine trace**



**Noradrénaline**

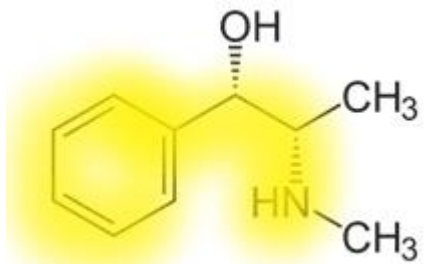
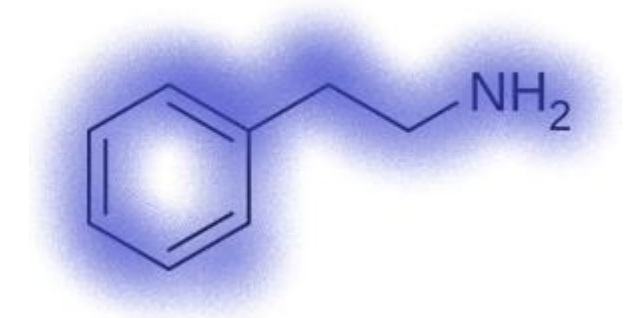


**Phényléthylamine**

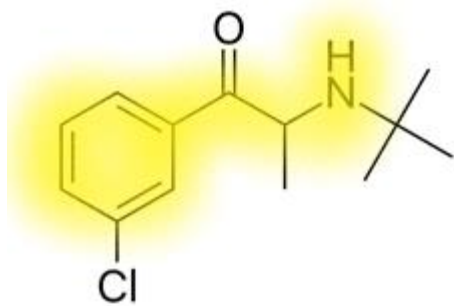
**Dopamine**



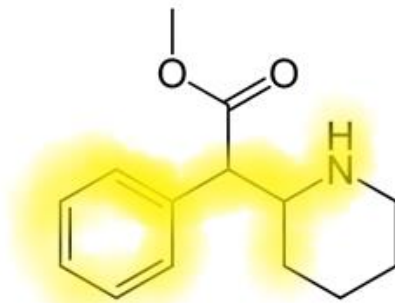
**Phénéthylamine (PEA)**  
*amine trace*



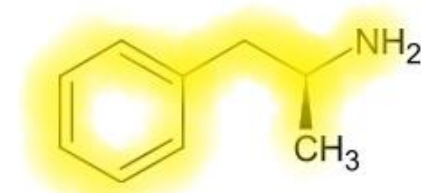
Pseudoéphédrine



Bupropion



Méthylphénidate



D-Amphétamine

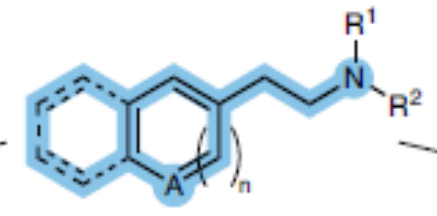
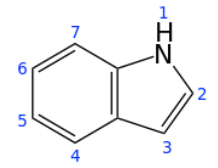


MDMA

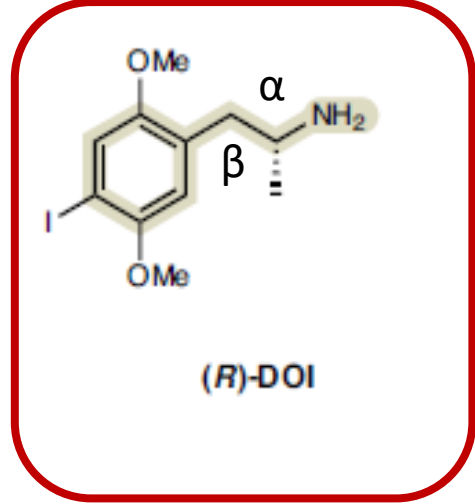
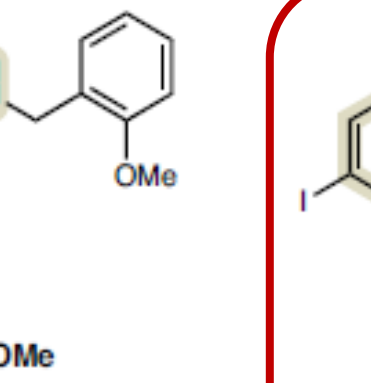
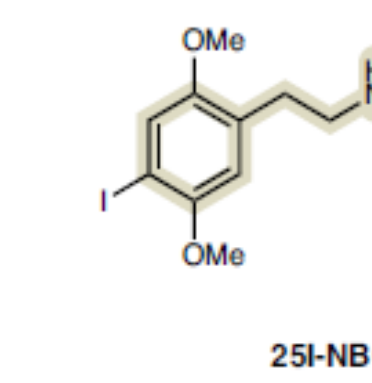
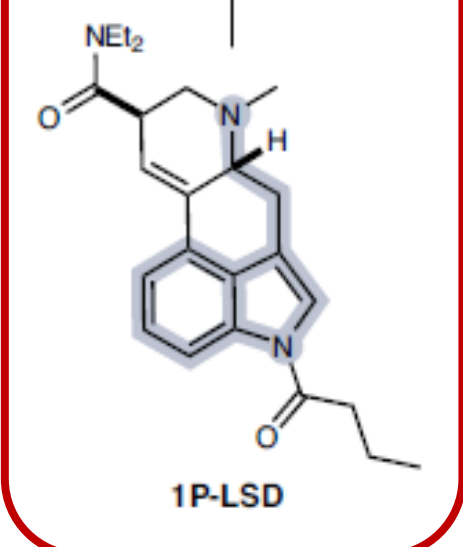
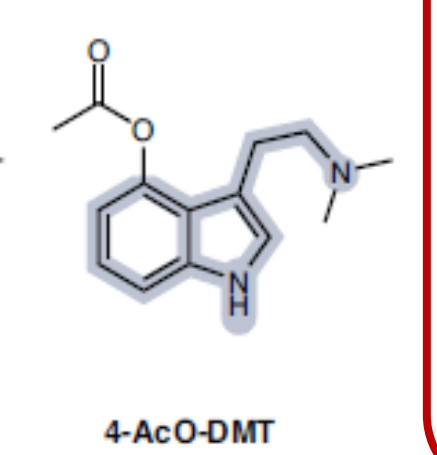
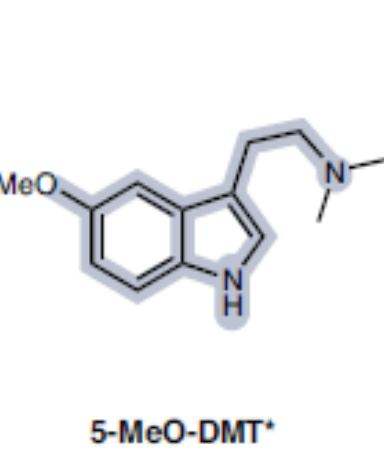
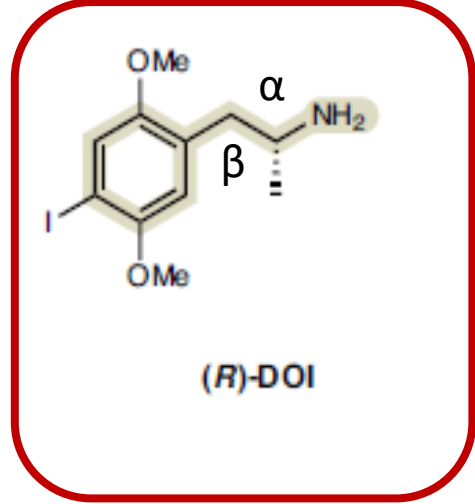
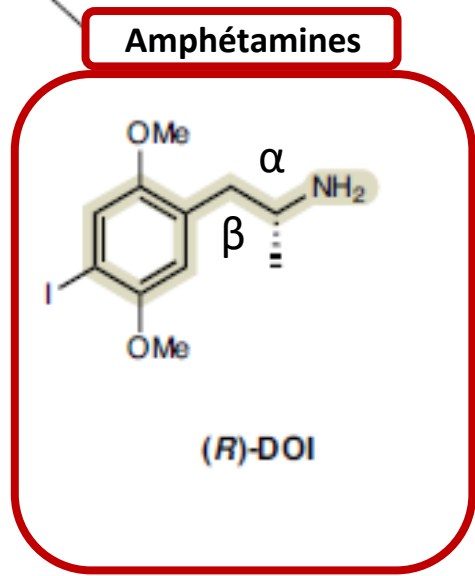
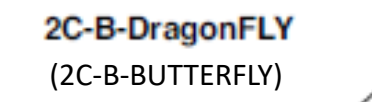
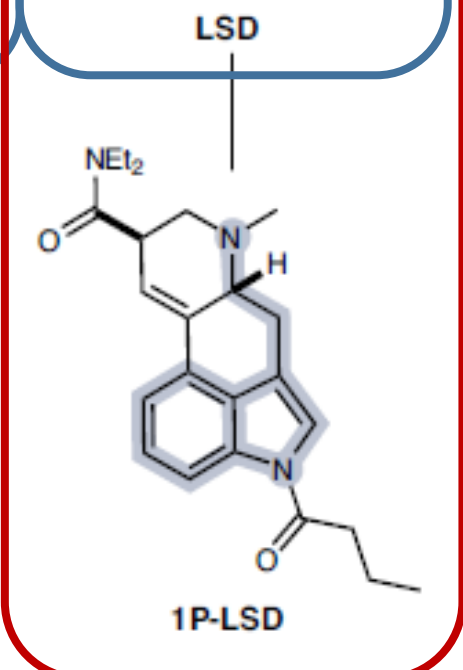
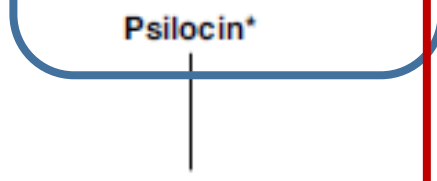
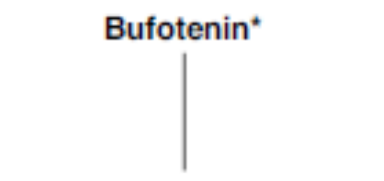
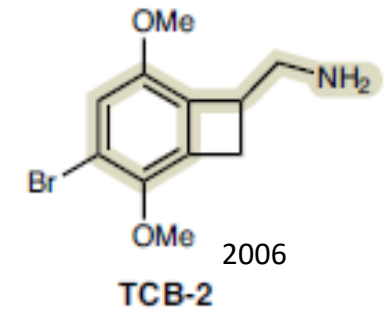
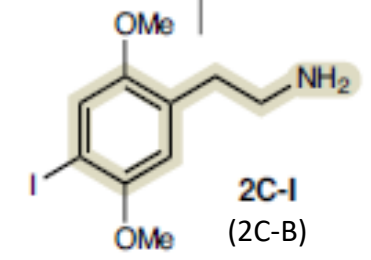
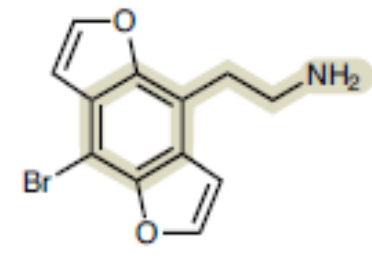
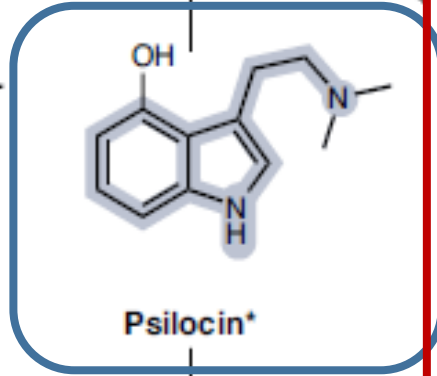
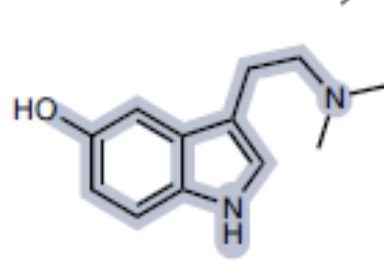
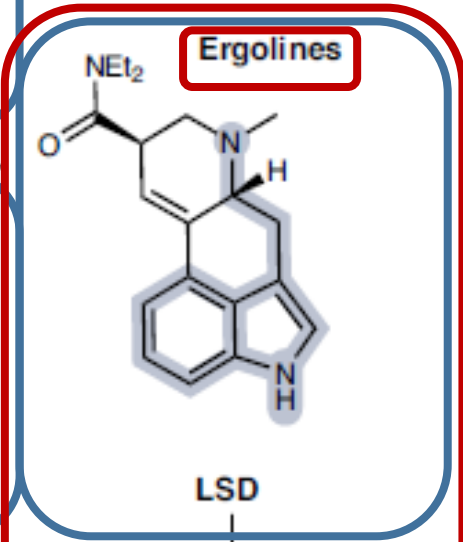
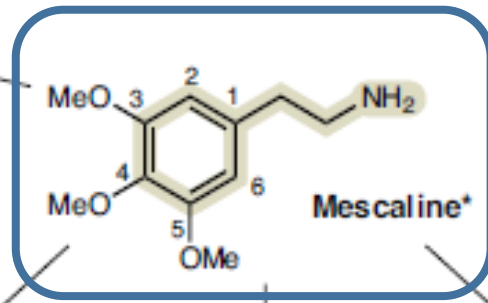
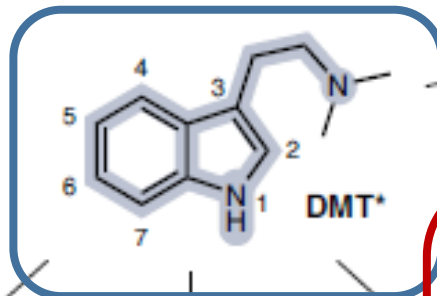
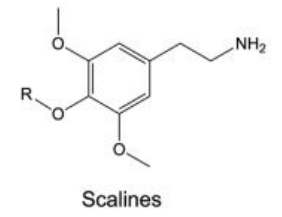


# Indoliques /

Tryptamines  
(A = NH, n = 0)



Phenethylamines  
(A = CH, n = 1)



# Pharmacochimie « psychédéliques »

- **Psychédéliques sérotoninergiques (agonistes 5-HT<sub>2A</sub>)**

= « psychédéliques classiques »

- **Indoliques :**

- **Tryptamines (DMT, psilocine)**

- **Ergolines (LSD)**

- Benzofuranes

- Ibogoïdes (ibogaïne)

- **Phényléthylaminergiques :**

- **Phényléthylamines substituées (mescaline)**

- Amphétamines substituées

- **Empathogènes/entactogènes (agents de relargage des monoamines)**

- MDMA (IRSNa, IMAOA, IVMAT2, ago part. TAAR)

- **Cannabinoïdes (ligands récepteurs CB<sub>1</sub>)**

# Caractéristiques pharmacocinétiques

- **Caractéristiques psychédéliques** → **pénétrance cérébrale** ↗

Règles des 3R :

- Molécules de **petite taille** (pds moléculaire)
- Relativement **hydrophobes** (lipophiles)
- Peu de peu de liaisons hydrogène « donneuses » et « acceptuses »

→ **Passage BHE facilité**

→ + traversent rapidement BHE → rapport cerveau/plasma ↗

- **Caractéristiques psychédéliques versus 5-HT :**

- 5-HT = très hydrophile/polaire
- Majorité 5-HT corps produite dans l'intestin MAIS polarité ↗ garantit que la 5-HT périphérique = ne peut pas accéder facilement au cerveau
- ≠ **LSD, psilocine = profil favorable +++ pour passage BHE** (versus 5-HT, mescaline)

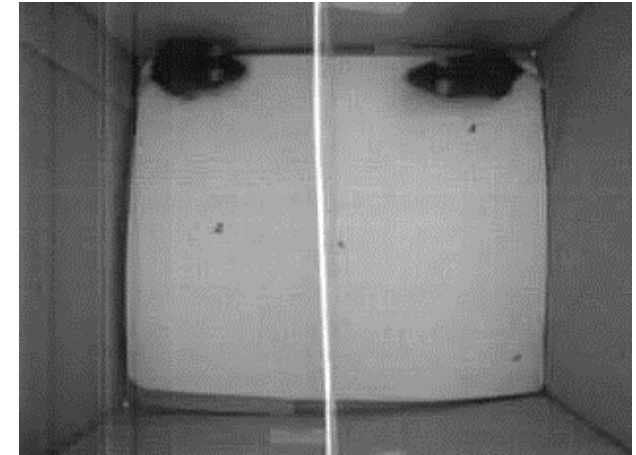
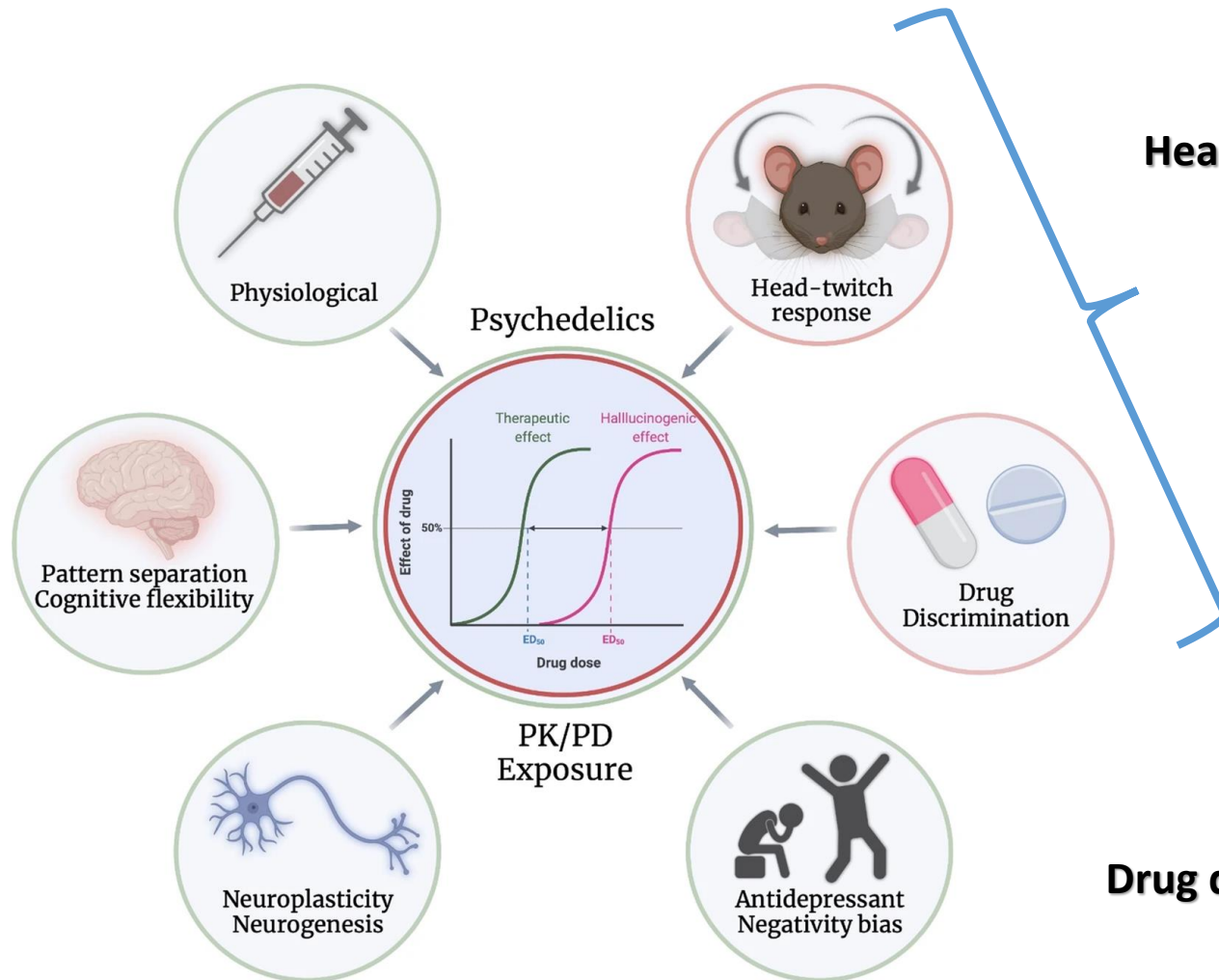


Psychédéliques :  
c'est quoi ?

Pharmacologiquement  
des agonistes 5-HT<sub>2A</sub> ?



# Préclinique : psychédéliques & R.5-HT<sub>2A</sub>

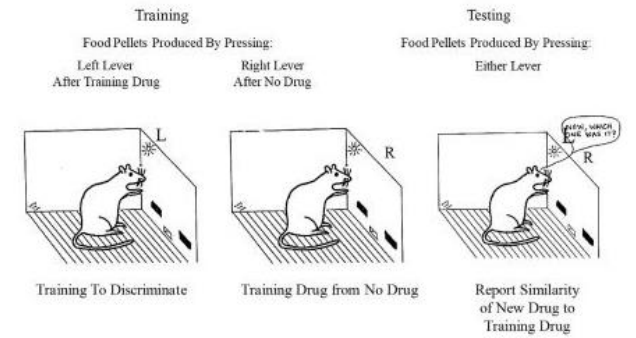


**Head-twitch**

CORNE SJ, PICKERING RW, WARNER BT. A method for assessing the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol Chemother.* 1963;20(1):106-20.  
 Corne SJ, Pickering RW. A possible correlation between drug-induced hallucinations in man and a behavioural response in mice. *Psychopharmacologia.* 1967;11(1):65-78.

Hirschhorn ID, Winter JC. Mescaline and lysergic acid diethylamide (LSD) as discriminative stimuli. *Psychopharmacologia.* 1971;22(1):64-71.

## Drug discrimination



# Préclinique : psychédéliques & R.5-HT<sub>2A</sub>



- Forte corrélation entre :  
= puissance hallucinogène humaine & puissance  
« réponse de contraction de la tête » chez la souris
- Réponse « réponse de contraction de la tête »  
abolie chez les souris KO 5-HT<sub>2A</sub>

Halberstadt et al. Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. *Neuropharmacology*. 2020;167:107933.

Keiser et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*. 2009;462(7270):175-81.

González-Maeso et al. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*. 2007;53(3):439-52.

# Pharmacoclinique : psychédéliques & 5-HT<sub>2A</sub>

## Chez l'homme :

Prétraitement kétansérine (antagoniste 5HT<sub>2A</sub>) ↘

- de manière dose-dépendante - :

= capacité psilocybine & LSD de modifier l'expérience subjective

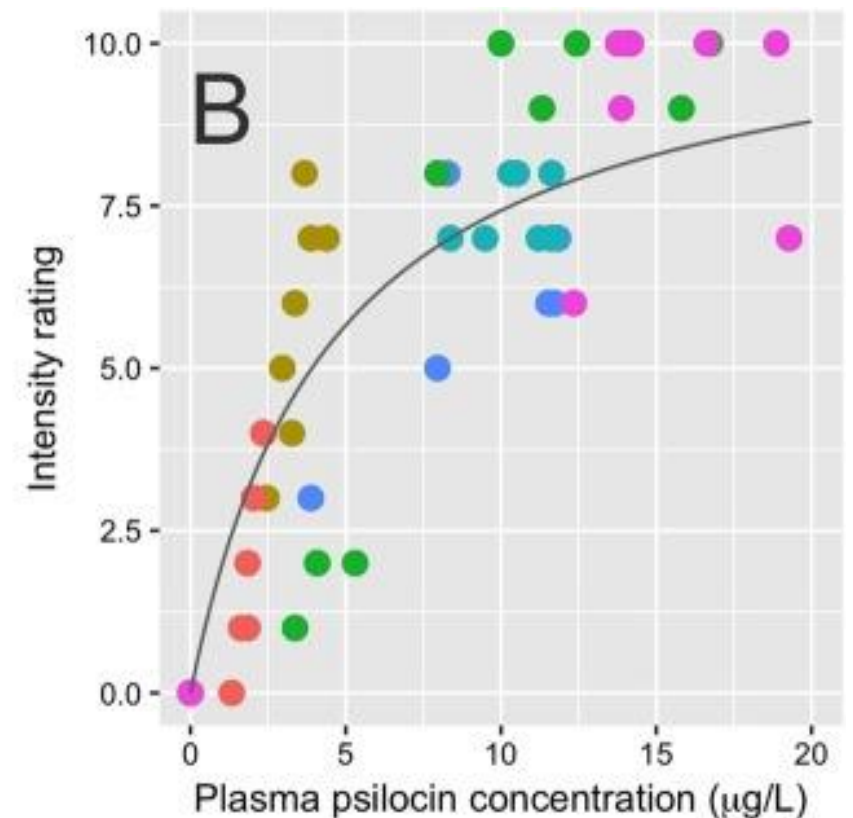
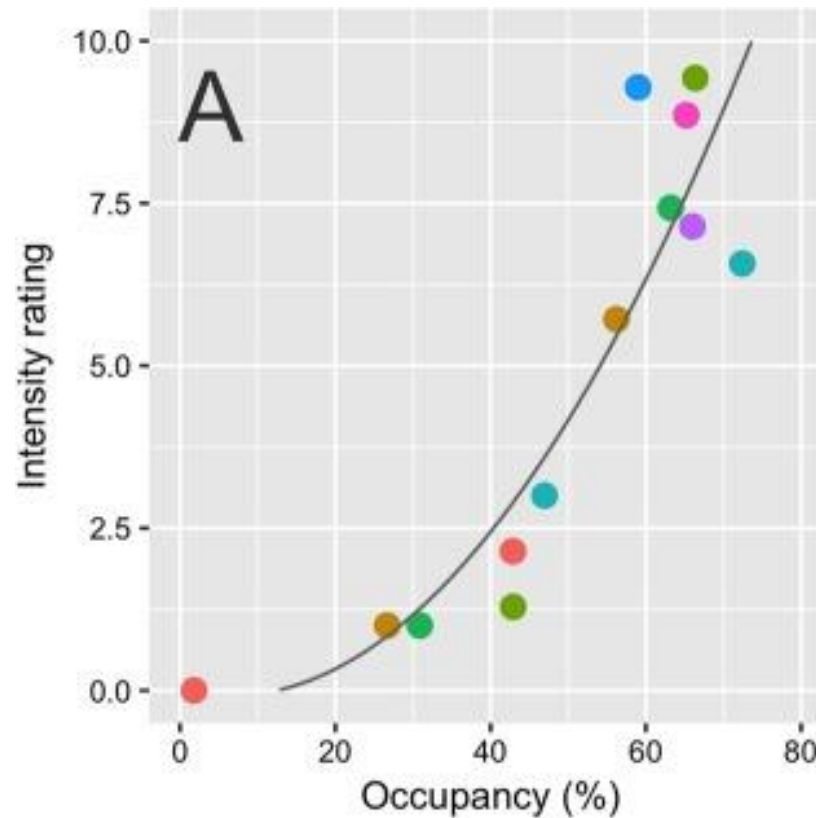
➔ « Action » psychédélique = « action » 5HT<sub>2A</sub> ?

# Pharmacoclinique : psychédéliques & R.5-HT<sub>2A</sub>

→ Effets psychédéliques corrélés à l'occupation des 5HT<sub>2A</sub> + taux plasmatiques de psychédéliques

Madsen et al., 2019

Avec psilocybine/psilocine





- Effets psychédéliques corrélés à l'occupation des 5HT<sub>2A</sub> + taux plasmatiques de psilocine :

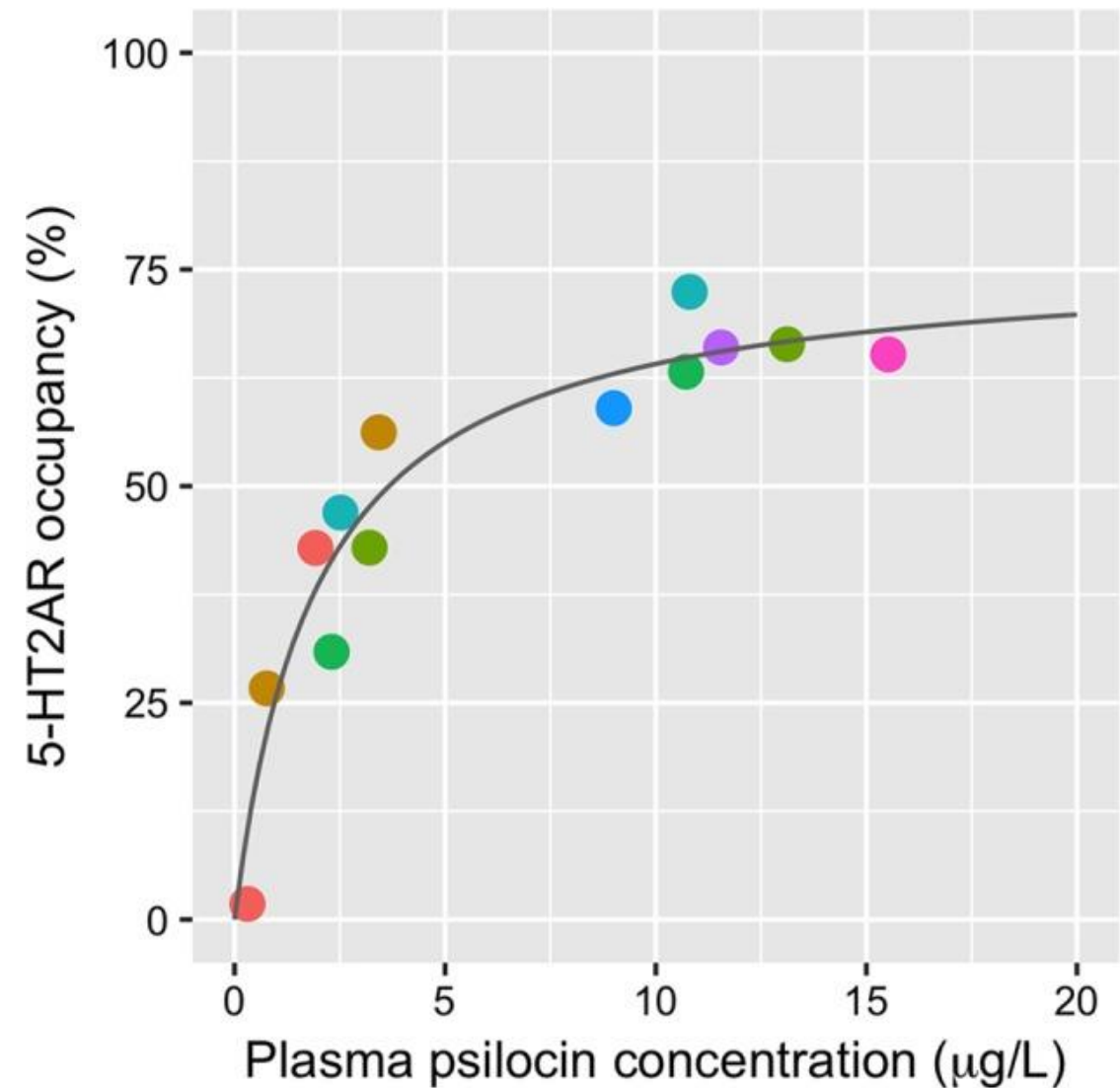
*Madsen et al., 2019*

→ **Intensité max de l'expérience**

associé à un niveau de 10-20 µg/L de psilocine dans le plasma

→ **~ 60% d'occupation des R.5-HT<sub>2A</sub>**

**dans le néocortex**



Pharmacoclinique :

psychédéliques,

5HT<sub>2A</sub>...

& +

si affinités ?

	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	NET	DAT	SERT	α <sub>1A</sub>	α <sub>2A</sub>
<b>Indoles</b>								
<b>Tryptamines</b>								
Psilocine DP : 12mg	0.123 ± 0.02	0.049 ± 0.01	0.094 ± 0.009	13 ± 1.7	> 30	6.0 ± 0.3	6.7 ± 1.1	2.1 ± 0.01
DMT DP : 40mg	0.075 ± 0.02	0.237 ± 0.04	0.424 ± 0.15	6.5 ± 1.3	22 ± 3.9	6.0 ± 0.6	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.4
<b>Ergolines</b>								
LSD DP : 0.1mg	0.003 ± 0.0005	0.004 ± 0.001	0.015 ± 0.003	> 30	> 30	> 30	0.67 ± 0.18	0.012 ± 0.002
<b>Phényléthylamines</b>								
Mescaline DP : 300mg	4.6 ± 0.4	6.3 ± 1.8	17 ± 2.0	> 30	> 30	> 30	> 15	1.4 ± 0.2



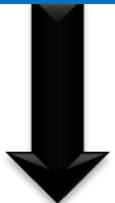
Aussi agonistes 5HT<sub>2B</sub>

5-HT<sub>2A</sub> > 5-HT<sub>2C</sub> > 5-HT<sub>1A</sub>

5-HT<sub>1A</sub> > 5-HT<sub>2A</sub> > 5-HT<sub>2C</sub>

5-HT<sub>1A</sub> ≥ 5-HT<sub>2A</sub> > 5-HT<sub>2C</sub>

5-HT<sub>1A</sub> > 5-HT<sub>2A</sub> > 5-HT<sub>2C</sub>



**Affinités 5-HT<sub>2A</sub>**

LSD (12x) >>> Psilo (5x) >> DMT (26x) >>>> Mescaline

Values are K<sub>i</sub> given as μM (mean ± SD).

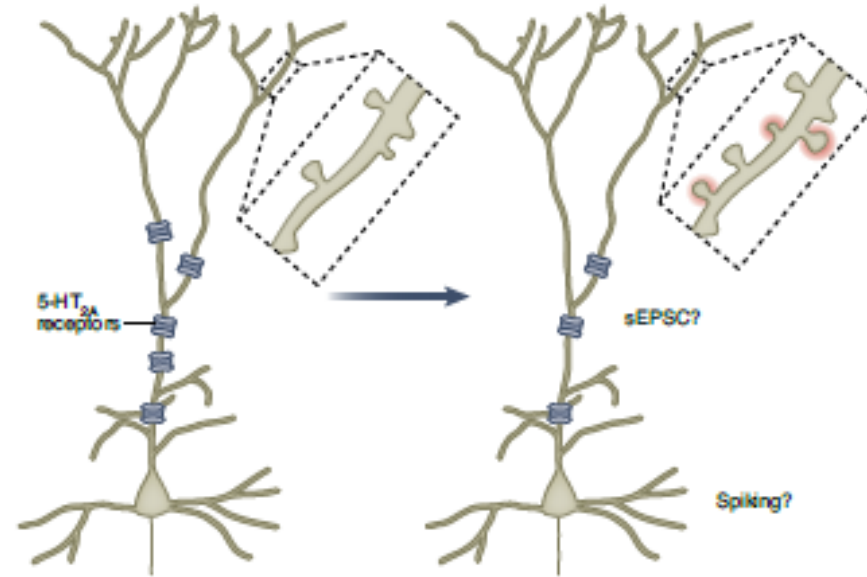
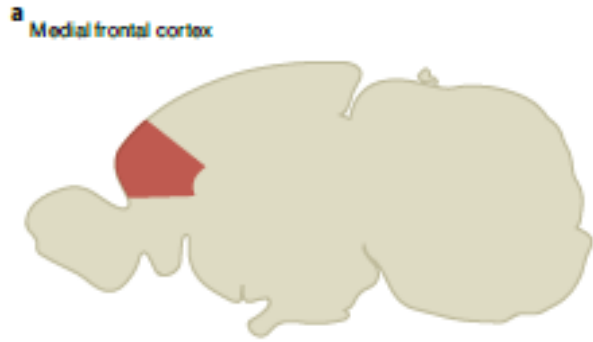
Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(8):1327-37.

	D1	D2	D3	H1	TAAR1 (rat)
<b>Indoles</b>					
<b>Tryptamines</b>					
Psilocine	> 14	3.7 ± 0.6	8.9 ± 0.8	1.6 ± 0.2	1.4 ± 0.2
DMT	6.0 ± 0.9	3.0 ± 0.4	6.3 ± 2.1	0.22 ± 0.03	2.2 ± 0.2
<b>Ergolines</b>					
LSD	0.31 ± 0.09	0.025 ± 0.0004	0.10 ± 0.01	1.1 ± 0.2	0.45 ± 0.05
<b>Phényléthylamines</b>					
Mescaline	> 14	> 10	> 17	> 25	3.3 ± 0.5

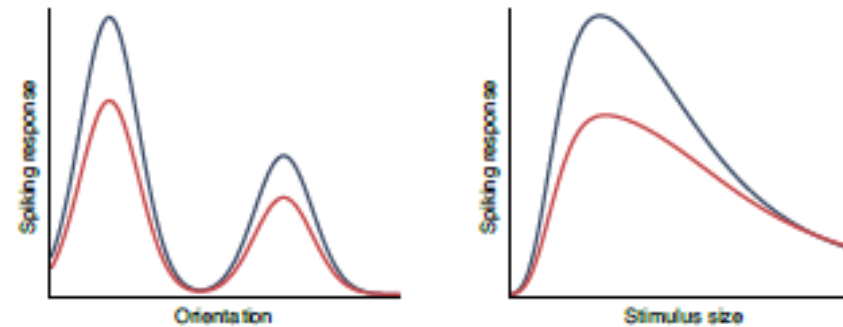
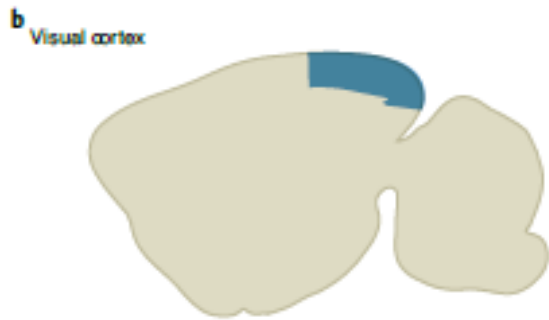


# Pharmacoclinique : psychédéliques

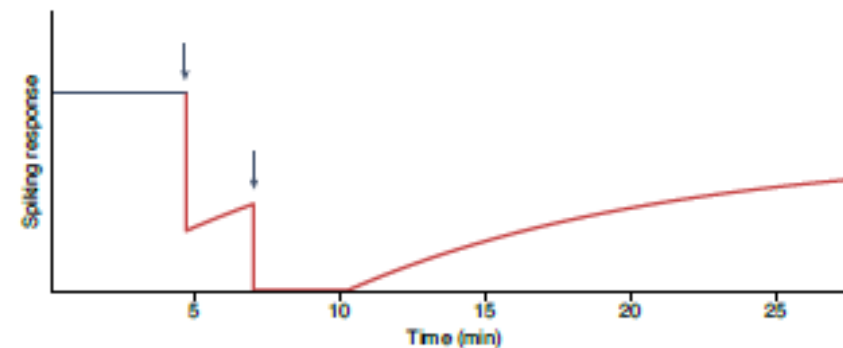
- **Effets pharmaco complexe car potentiellement « opposés » :**  
= ex ago 5HT<sub>2A</sub> (↗ exc neuro) et ago 5HT<sub>1A</sub> (↘ exc neuro) ?  
= contribution 5HT<sub>2C</sub> ?
- **Effets sur CPFm, Cx Vis, Raphé dorsal...**
- MAIS ... régions du cerveau responsables des **effets subjectifs aigus chez l'homme** + quels circuits neuronaux médient la **réponse de contraction de la tête chez la souris** ??  
→ psychédéliques altèrent la neurotransmission synaptique et activités neuronales dans l'hippocampe, le locus coeruleus + nombreuses autres localisations corticales et sous-corticales



**CF : ↗ fortement excitabilité**  
 (localisation dendritique R.5-HT2A), mais...  
 Jours ap ad° :  
 - internalisation des R.5-HT2A  
 (↘ R. exprimés)  
 - + formation de nouvelles épines dendritiques / boutons synaptiques



**Cortex visuel ↘ activité**  
 (suppression des entrées sensorielles le long du trajet visuel central)

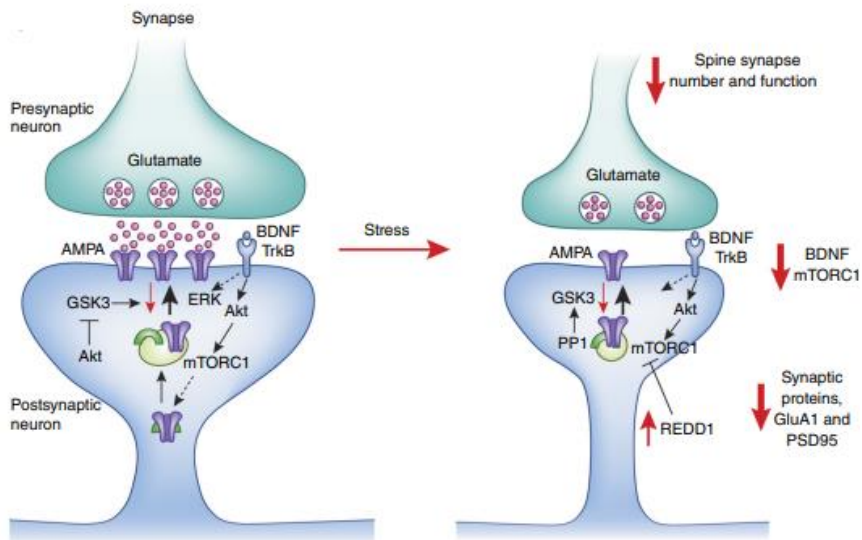


**Raphé Dorsal :**  
 Psychédéliques (seul)  
 → Arrêt quasi-complet de l'activité dans le raphé dorsal (en 1-2' & reprise 20-30')  
 → Effet probabl't médié R.5HT1A

# Pharmacoclinique : psychédéliques

## *Signalisation moléculaire et neuronale*

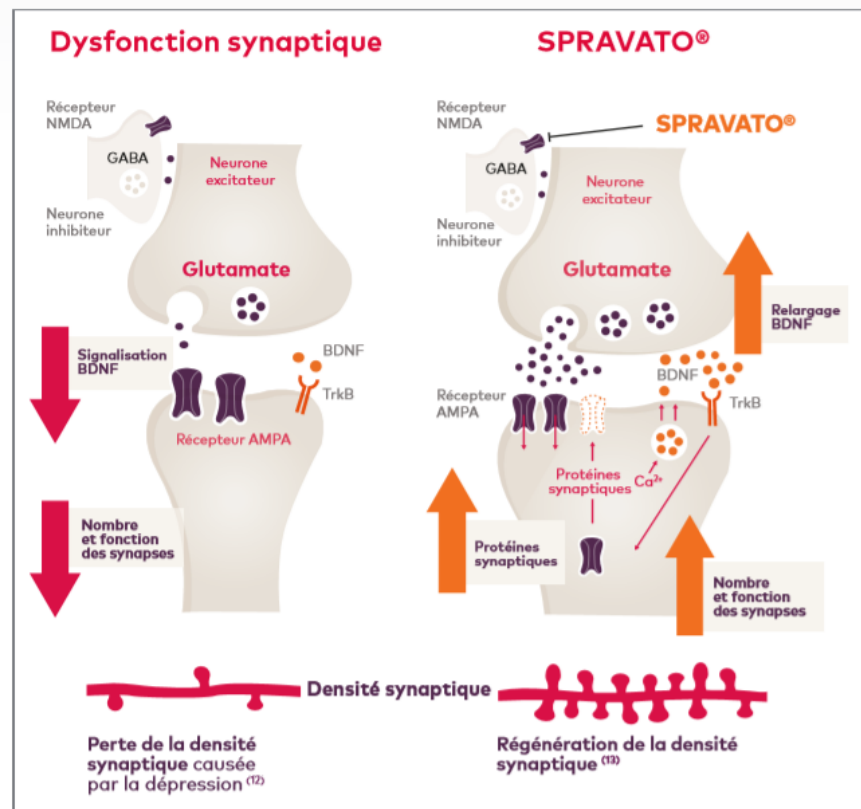
- Analyse taux d'ARNm : 90' après dose unique de LSD chez les rongeurs, ↗ ↗ **expression de gènes** précoces associés à la **neuroplasticité** (Fos, Arc, Egr2) dans le **néocortex**.
- Adaptation neuronale + poussée peut reposer sur ↗° **facteurs neurotrophiques (BDNF)** rapportée dans certaines régions du cerveau après l'administration de psychédéliques



Duman RS et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. Nat Med. 2016;22(3):238-49.

➤ **BDNF + restauration fct° & densité synaptique + « important » que « l'ago. 5-HT<sub>2A</sub> » ?**

## Restauration de la fonction et de la densité synaptique (1,12,13)



Mécanisme d'action de la kétamine

Adapté de Duman, RS et al. 2016<sup>(12)</sup>

SPRAVATO®, énantiomère S de la kétamine racémique, a été choisi pour son affinité 3 à 4 fois plus élevée au récepteur NMDA comparé à la R-kétamine<sup>(14)</sup>. La kétamine et l'eskétamine sont deux antagonistes non compétitifs du récepteur de la NMDA<sup>(1,14)</sup>. Le mécanisme de la kétamine est transposable à l'eskétamine.



En tant qu'**antagoniste des récepteurs NMDA**, **SPRAVATO®** produit une libération de glutamate



Augmentation de la **stimulation des récepteurs AMPA**



La stimulation des récepteurs AMPA entraîne à son tour une augmentation du relargage de **BDNF**, contribuant à l'augmentation de la **synthèse des protéines synaptiques**



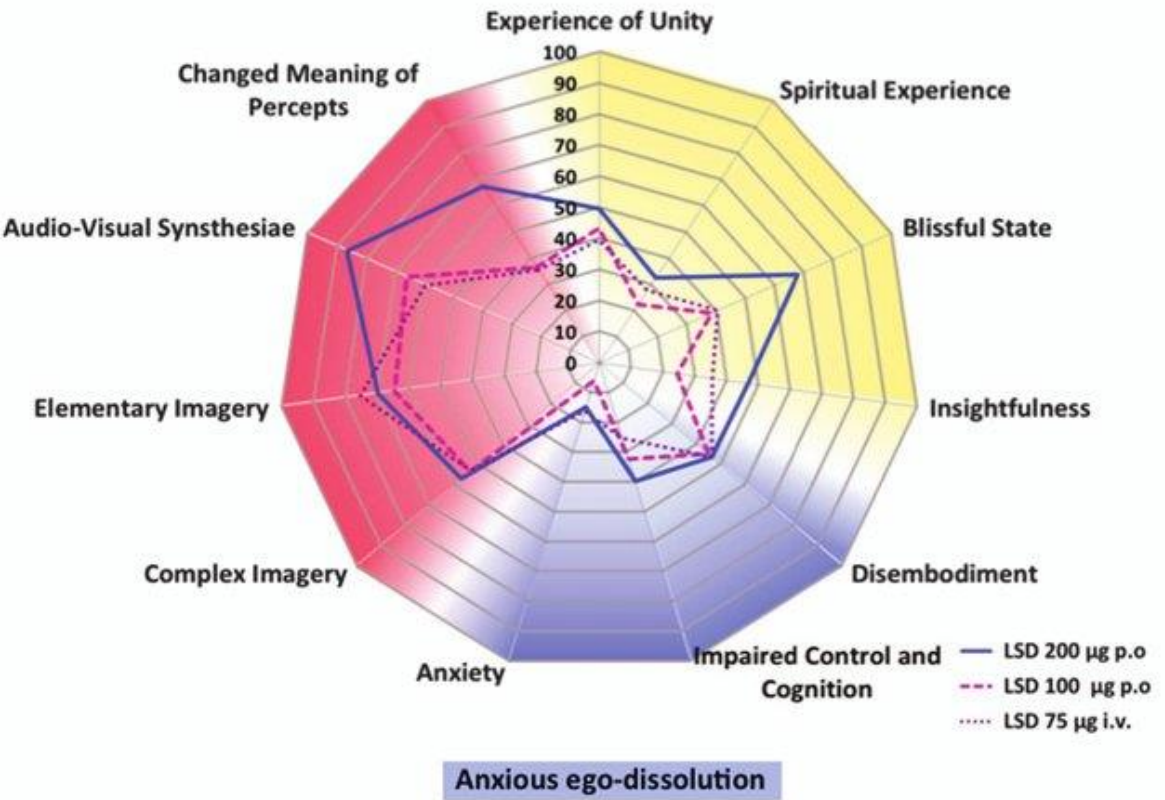
**Restauration de la fonction et de la densité synaptique**

# Pharmacoclinique : psychédéliques & effets cliniques



Visionary restructuring

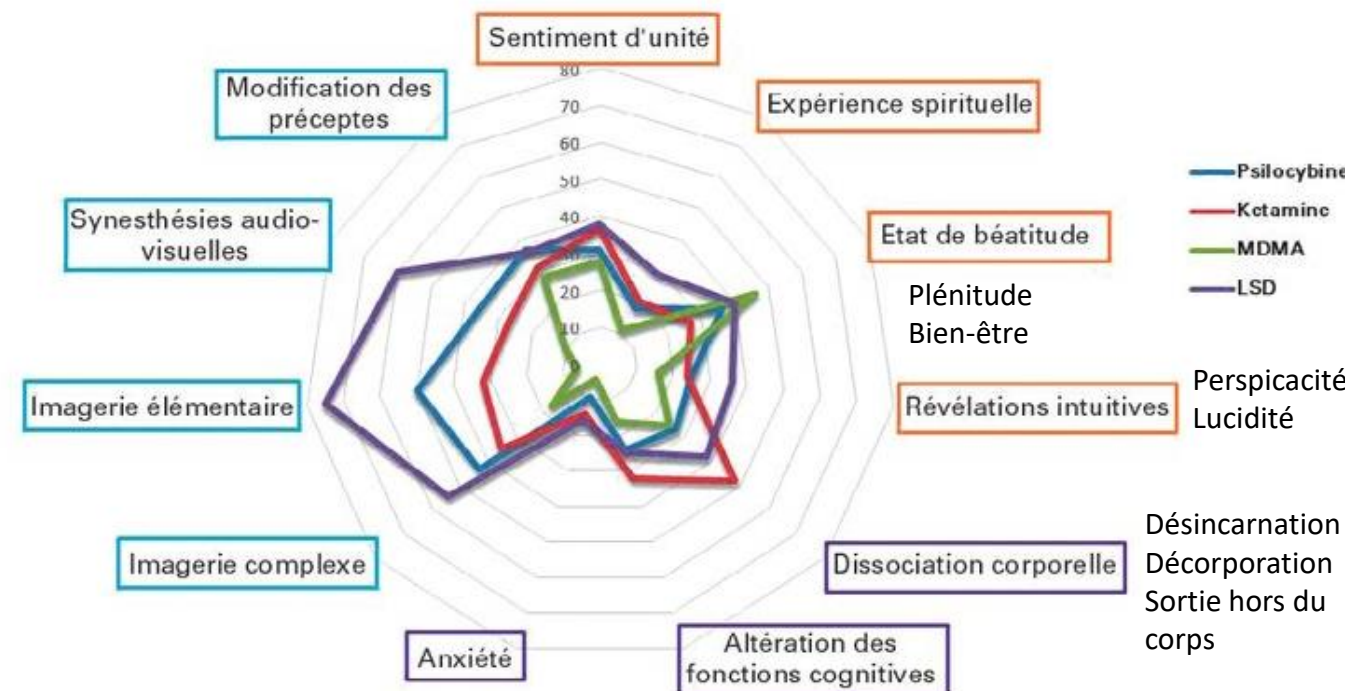
Oceanic boundlessness



Anxious ego-dissolution

Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV)


- 5D-ASC
- 11D-ASC (11 Dimensions of Altered States of Consciousness)



Perspicacité  
Lucidité

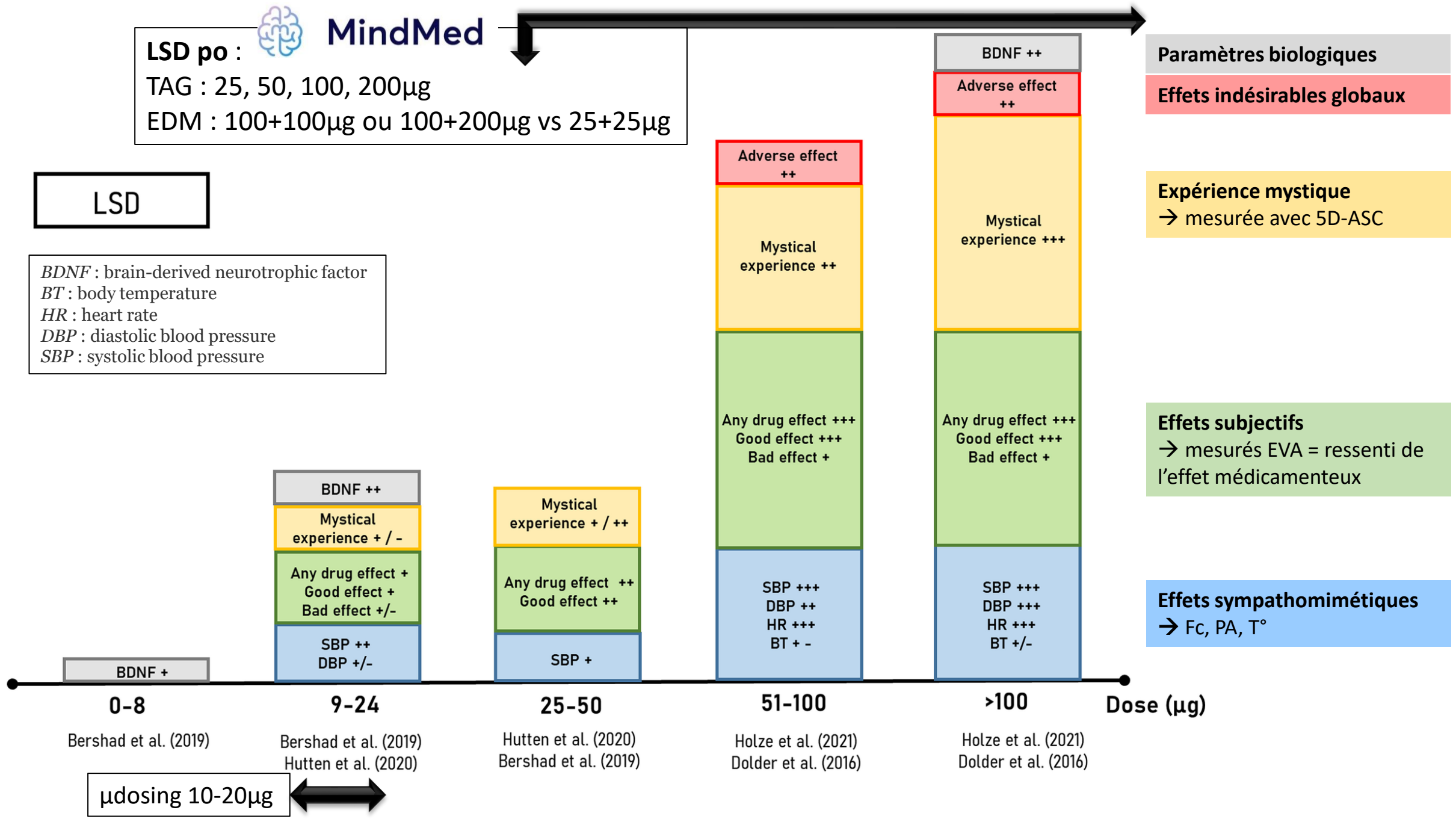
Désincarnation  
Décorporation  
Sortie hors du corps



**LSD po :**  **MindMed**  
 TAG : 25, 50, 100, 200µg  
 EDM : 100+100µg ou 100+200µg vs 25+25µg

**LSD**

*BDNF* : brain-derived neurotrophic factor  
*BT* : body temperature  
*HR* : heart rate  
*DBP* : diastolic blood pressure  
*SBP* : systolic blood pressure



Paramètres biologiques

Effets indésirables globaux

Expérience mystique  
 → mesurée avec 5D-ASC

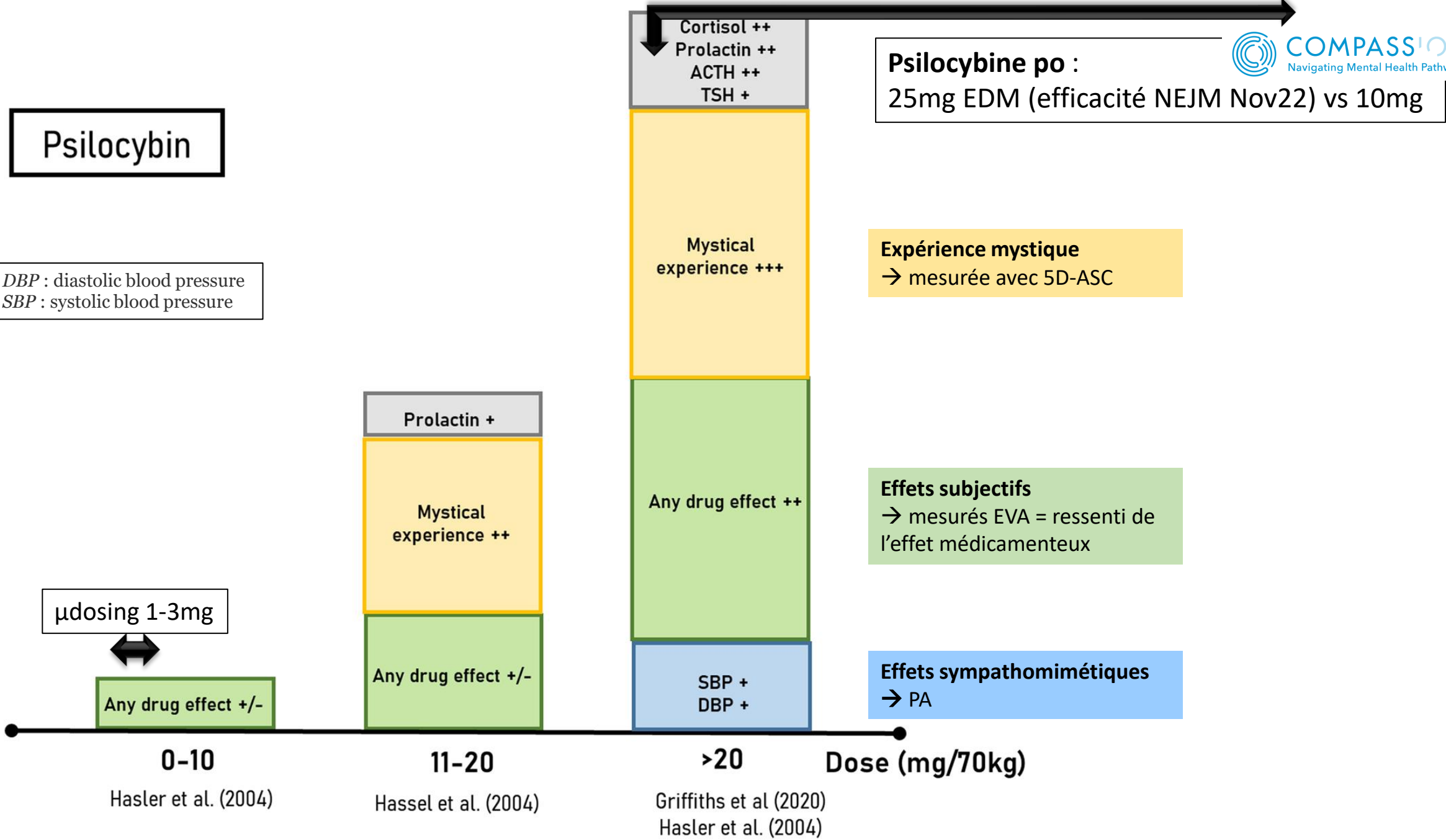
Effets subjectifs  
 → mesurés EVA = ressenti de l'effet médicamenteux

Effets sympathomimétiques  
 → Fc, PA, T°

van den Berg et al. How to account for hallucinations in the interpretation of the antidepressant effects of psychedelics: a translational framework. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(6):1853-1879.  
 Kuypers KPC. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 27;10:2045125320950567.

# Psilocybin

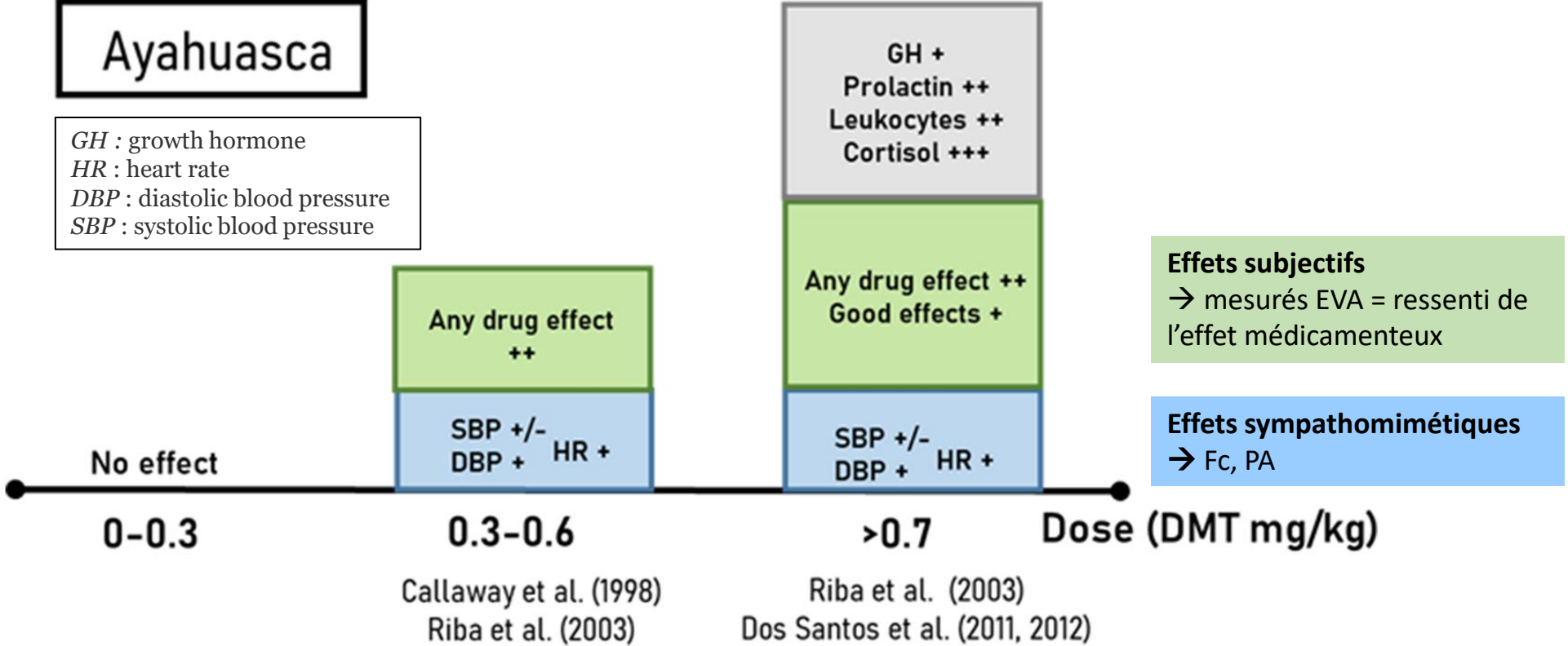
DBP : diastolic blood pressure  
SBP : systolic blood pressure



van den Berg et al. How to account for hallucinations in the interpretation of the antidepressant effects of psychedelics: a translational framework. Psychopharmacology (Berl). 2022;239(6):1853-1879.  
Kuypers KPC. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. Ther Adv Psychopharmacol. 2020 27;10:2045125320950567.

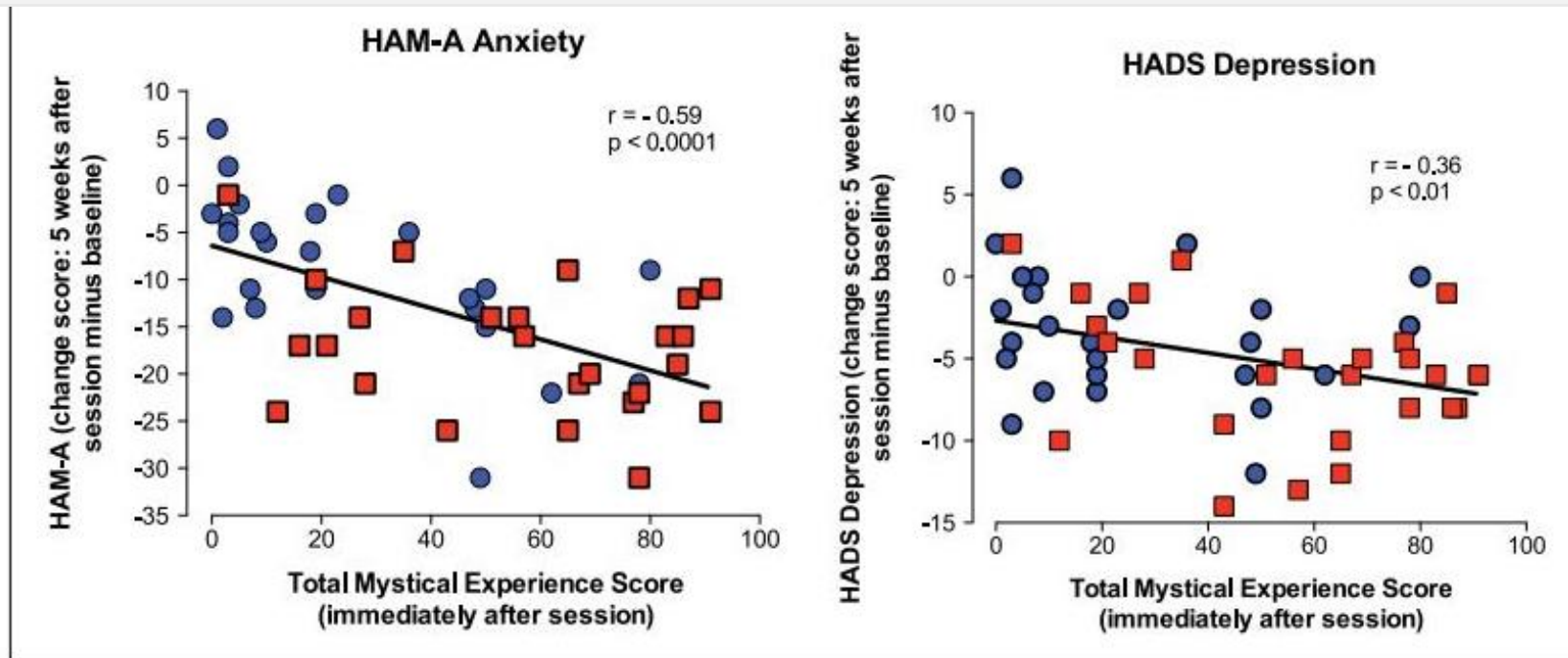
# Ayahuasca

*GH* : growth hormone  
*HR* : heart rate  
*DBP* : diastolic blood pressure  
*SBP* : systolic blood pressure



↑  
→ **Small Pharma**  
**Dérivé SPL026 (IV) : 21,5mg EDM (0,3mg/kg ad 70kg)**

# Expérience mystique & « Effets » des psychédéliques ?



**Figure 5.** Relationship between the Mystical Experience Questionnaire (MEQ30) total score assessed at end of Session 1 and several illustrative outcome measures assessed 5 weeks after Session 1.

# Psychédéliques : on cherche quoi pour demain?

- Psychédéliques avec **durée d'expérience psychédélique (H°) + courte**  
**MAIS ... sans affecter effet psychédélique ...**

Class	Primary receptor activation	Onset and duration of action
<b>Indoleamines (aka tryptamines)</b>		
Psilocybin (phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine)	5-HT1, 5-HT2, 5-HT6 and 5-HT7 partial agonists	Onset 10–40 min po, <b>peak 90–100 min, duration 4–6 h</b> (most effects abate 6–8 h) Half-life: 2–3 h
Psilocin (active metabolite of psilocybin, 4-hydroxy-DMT)		
N,N-dimethyltryptamine (DMT)	5-HT1, 5-HT2, 5-HT6, and 5-HT7 partial agonists	<b>DMT IM onset within 2–5 min and can last 30–60 min</b> DMT smoked or inhaled free-base <30 min <b>DMT IV peak 5 min, abate by 30 min</b> Aya: effects within 60 min, peak 90 min, can last 6 h
5-methoxy-DMT (5-MeO-DMT)		
Ayahuasca (aya) (DMT from <i>Psychotria viridis</i> plants and <i>Banisteriopsis caapi</i> , containing the potent MAO inhibitors beta-carboline alkaloids)		

## Phenylalkylamines (synthetic “amphetamines”)

2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI)	5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C agonists	<b>onset 1–2 h, duration 16–24 h</b>
2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine (DOB)		
Mescaline		<b>Peak within 2 h po, duration up to 8 h</b>

## Semi-synthetic Ergolines

Lysergic acid diethylamide (LSD)	5-HT1, 5-HT2, 5-HT6 and 5-HT7 partial agonists D1 and D2 dopamine receptors and adrenergic receptors	<b>po onset 30–45 min, peak 1–2.5 h, duration 9–12 h</b> <b>IV onset 3–5 min, peak 1 h, duration 9–10 h</b>
----------------------------------	--	---

Kelly et al. Psychedelic Therapy's Transdiagnostic Effects: A Research Domain Criteria (RDoC) Perspective. *Front Psychiatry*. 2021;12:800072.

# Psychédéliques : on cherche quoi pour demain?

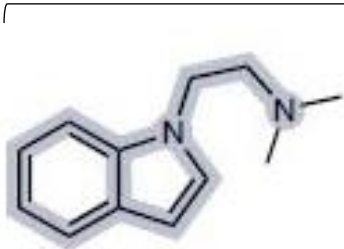
- Développement de composés sans effets H/perceptifs

MAIS avec maintien efficacité soutenue, rapide et après dose unique

**BUT : ad° domicile sans supervision clinique vs (es)kétamine**

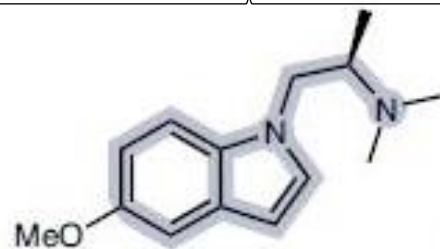
➔ « psychoplastogènes non hallucinogènes » (sans ago 5HT<sub>2B</sub>)

## INDOLIQUES TRYPTAMINES



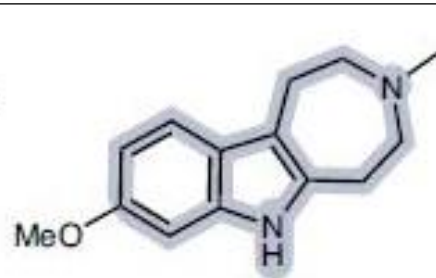
**iso-DMT**

Dunlap et al.  
J Med Chem.  
2020;63(3):1142-1155.



**AAZ**

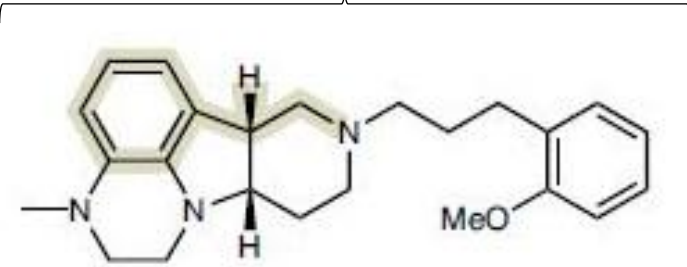
Dong et al.  
Cell. 2021;184(10):2779-2792.e18.



**TBG**

Cameron et al.  
Nature. 2021;589(7842):474-479.

## PHENYLETHYLAMINE



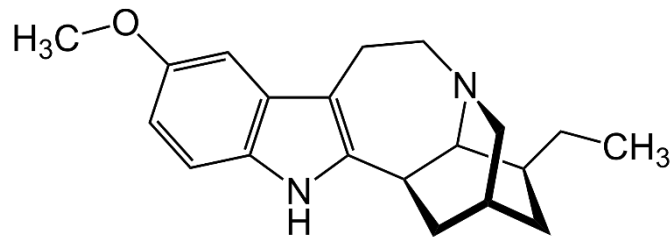
**IHCH-7086**

Cao et al.  
Science.  
2022;375(6579):403-411.

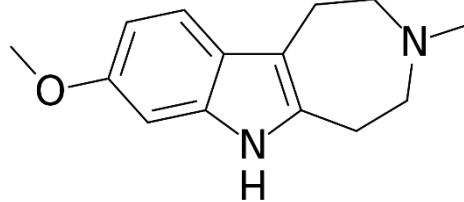


# *Tabernanthe iboga* ou iboga

## Ibogaine et Tabernanthalog

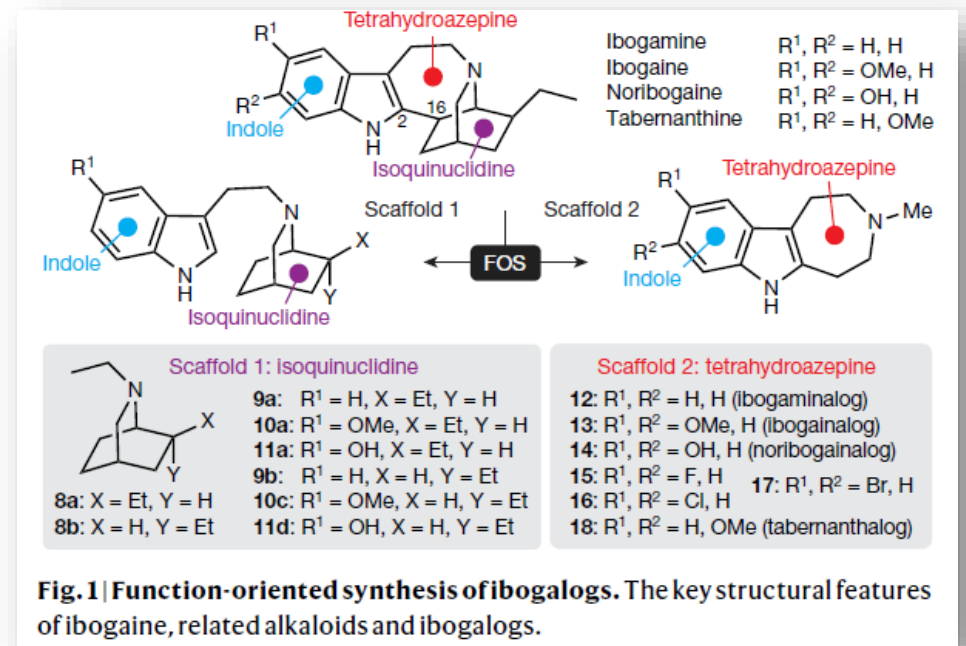


Ibogaine  
12-méthoxyibogamine

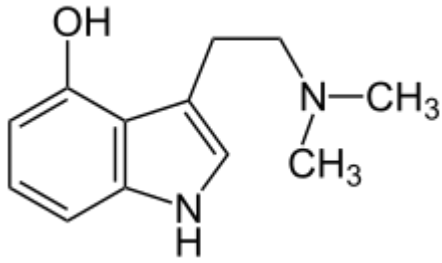


Tabernanthalog

Delix Therapeutics

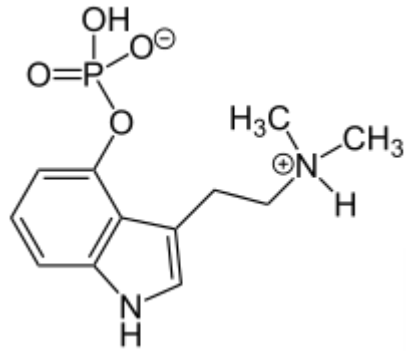


« TBG is a safer, non-hallucinogenic 5-HT<sub>2A</sub> agonist »



Psilocine

**4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine**  
**4-HO-DMT**



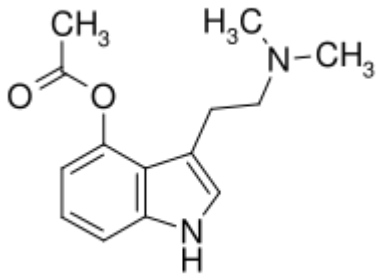
Psilocybine

**4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine**  
**4-PO-DMT**



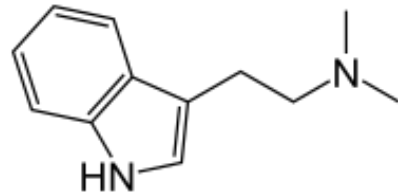
**INDOLIQUES**  
**TRYPTAMINES**

**Psilocybin-assisted therapy TRD –**  
**Compass Pathways (COMP360 – gél. – ph.II),**  
**Usona Institute (études PSIL201, PSIL201 LTFU, PSIL201 LTFU, Ph.II)**



Psilacétine

**O-Acétylpsilocine**  
**4-AcO-DMT**

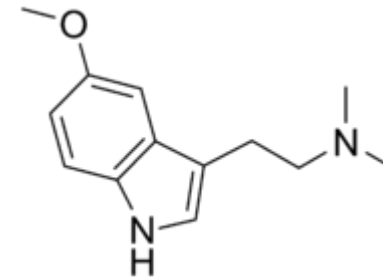


Diméthyltryptamine

**N,N-diméthyltryptamine**  
**DMT**

"businessman's trip"  
1960s /USA

**SPL026 (DMT fumarate) IV EDM**  
**seul ou avec ISRS, ph.II - Small Pharma**

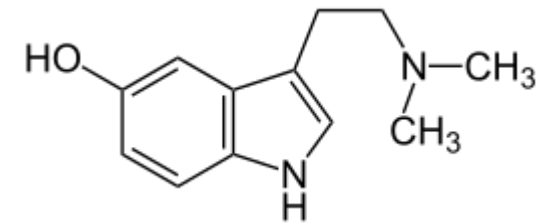


O-méthyl-bufoténine

**5-methoxy-N,N-diméthyltryptamine**  
**5-MeO-DMT**

Five-methoxy, The power, Toad venom,  
God molecule

**IM, Ph.I - Usona Institute**



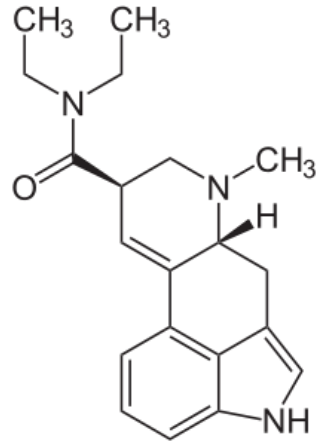
Bufoténine

**5-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine**  
**5-HO-DMT**

Diméthyl serotonin, Mappine

NPS + conso au monde ?  
Soussan C, Kjellgren A.  
Int J Drug Policy. 2016;32:77-84.

INDOLIQVES  
ERGOLINES



LSD

***Lysergic acid diethylamide***

***LysergSäureDiethylamid***

**LSD D-tartrate, MM120, MindMed**

**MMED008 TAG (Ph.II)**

**MMED007 TDAH**

**MMED005 Addicto opioïdes**

**EDM (Ph.II)**



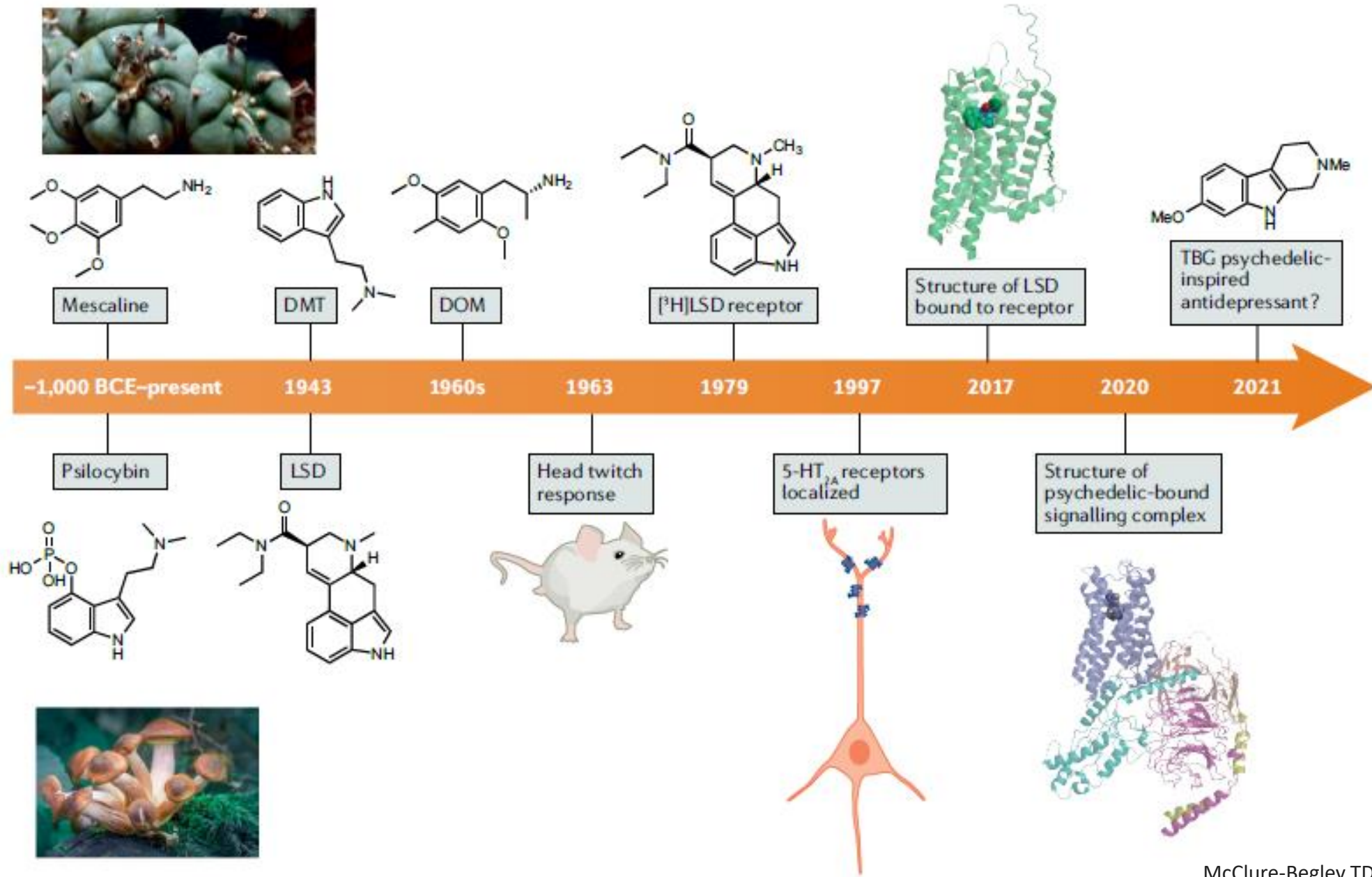
**MindMed**

# SYNTHESE



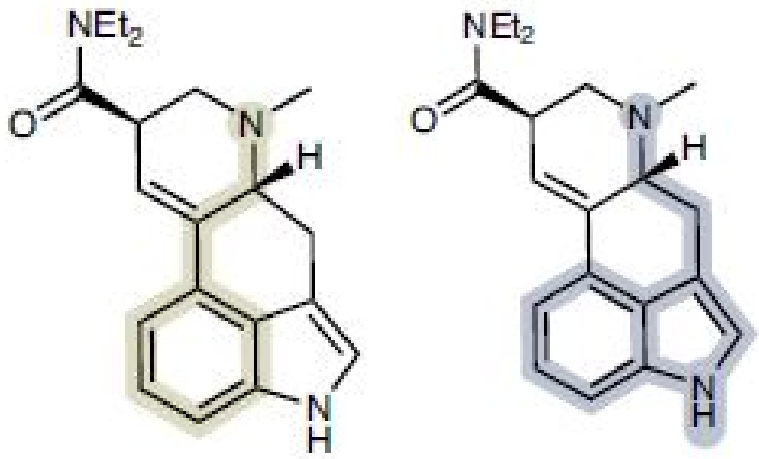
- **Psychédéliques « classiques » : 2 grds grpes**
  - Indoles/tyramines : DMT, psilocybine/psilocine et LSD
  - Phényléthylamines : mescaline
- **Pharmac** : **ago R.5HT<sub>2A</sub>**, mais... effets 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2C</sub> ...  
**& au-delà BDNF + densité synaptique ↗**
- **Expérience subjective séparable potentiel thérapeutique ?**  
+ quel substrat pharmac ??
- A suivre... **avenir pharmacoclinique DMT, psilocybine/psilocine et LSD & « psychoplastogènes non hallucinogènes »**

# ANNEXES

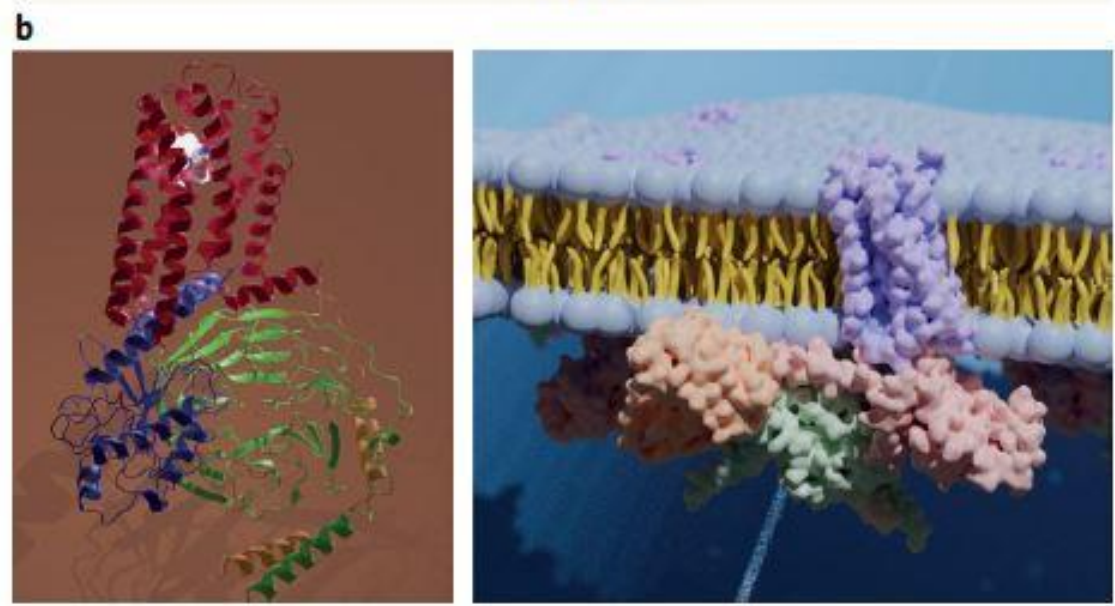
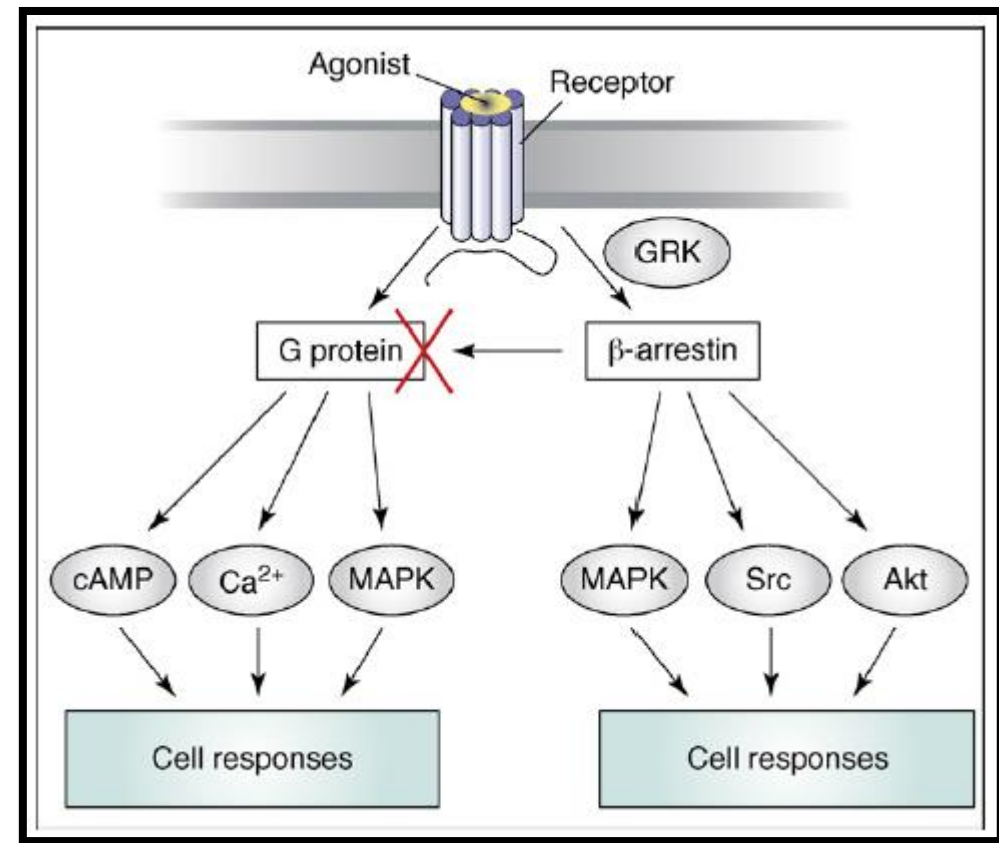
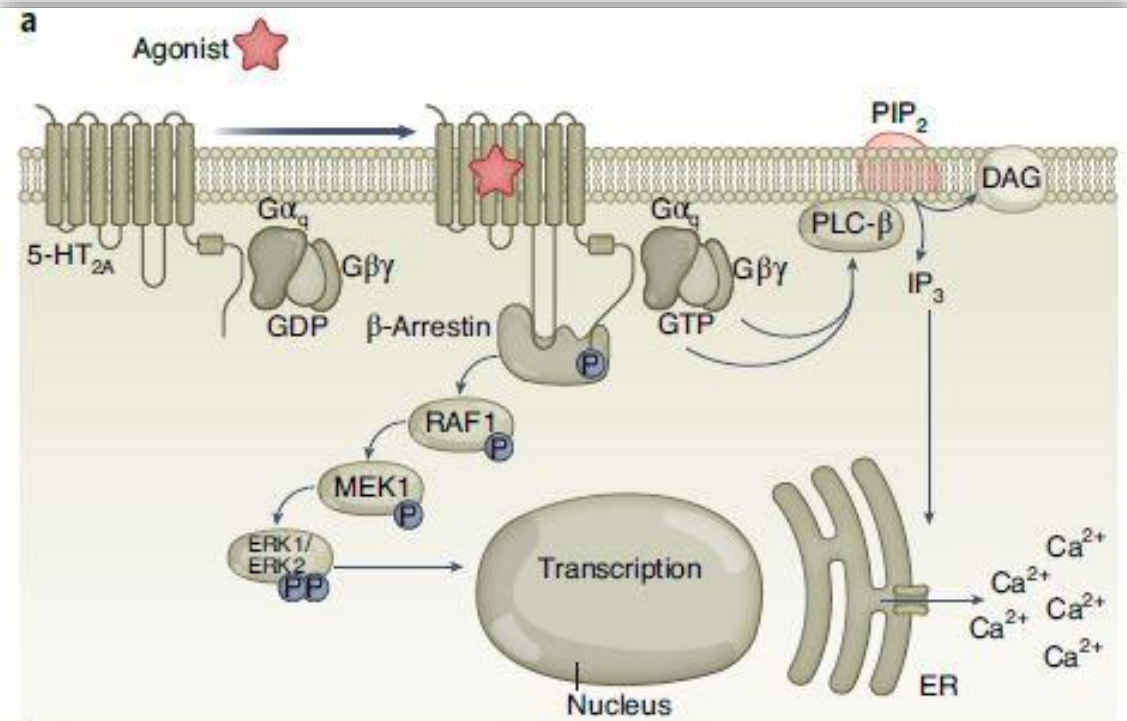


McClure-Begley TD, Roth BL. The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(6):463-473.





**Double profil du LSD :**  
dérivé phényléthylamine & tryptamine



# Au-delà des 5HT<sub>2A</sub> ...

Question reste (très) ouverte :

Chez les rongeurs :

- Prétraitement kétansérine n'affecte pas le remodelage neurostructurel provoqué par la psilocybine (data 2021)
- Oui mais... cette manipulation ne bloque pas tous R.5-HT<sub>2A</sub> dans le cerveau...
- Et d'autres data : R.5-HT<sub>2A</sub> = essentiel pour neuroplasticité structurelle
- Oui mais... ces études = *in vitro* ou souris KO (dvpt neuro peut être affecté).

Hesselgrave et al. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT<sub>2R</sub> activation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(17):e2022489118.

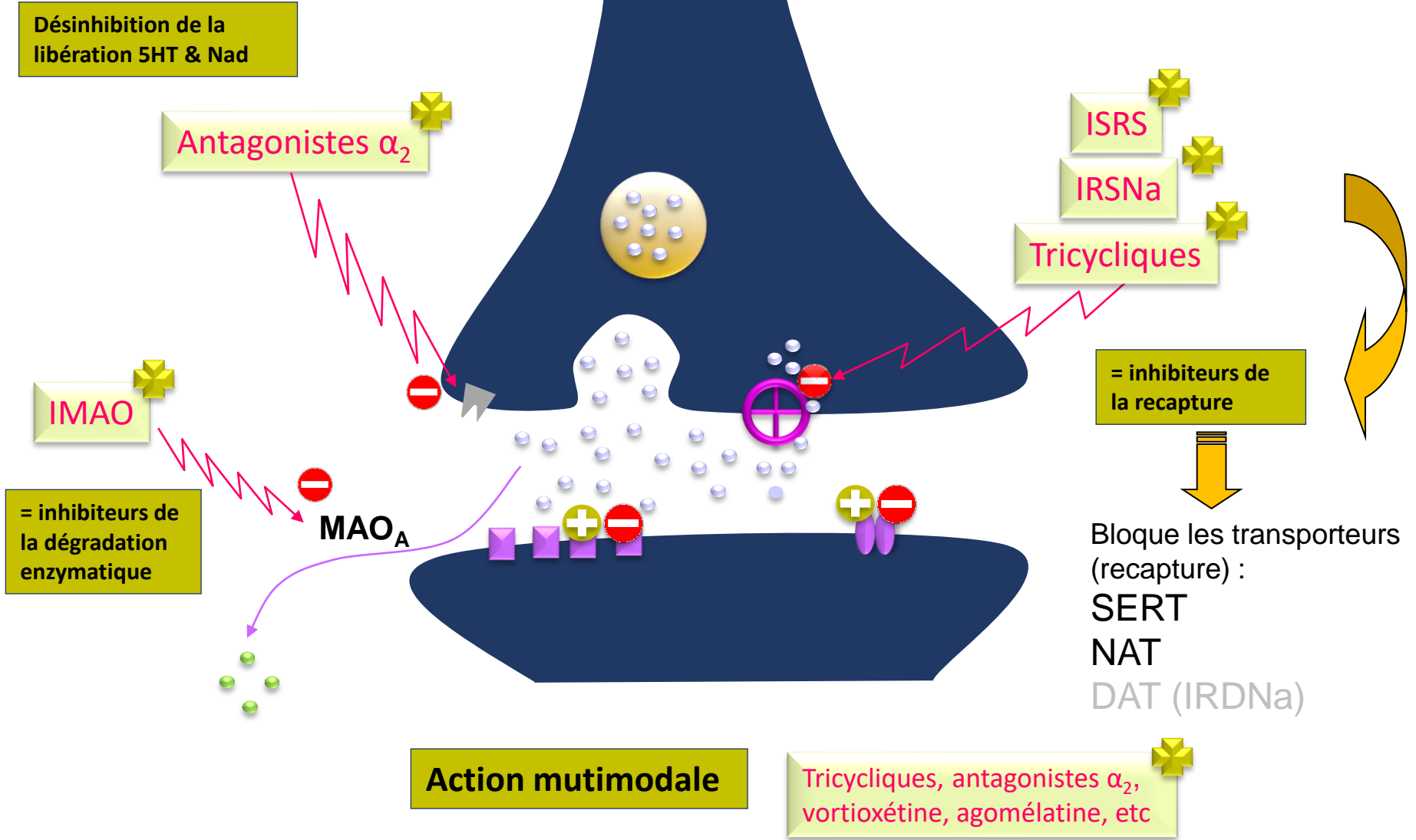
Shao et al.. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron*. 2021;109(16):2535-2544.e4.

de la Fuente et al. Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. *Cell Rep*. 2021;37(3):109836.

Ly et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep*. 2018;23(11):3170-3182.

# L'incontournable théorie « monoaminergique »

Synthèse des monoamines (5-HT, NAd, Dopamine)



Désinhibition de la libération 5HT & NAd

Antagonistes  $\alpha_2$

IMAO

= inhibiteurs de la dégradation enzymatique

MAO<sub>A</sub>

Action multimodale

Tricycliques, antagonistes  $\alpha_2$ , vortioxétine, agomélatine, etc

ISRS

IRSNa

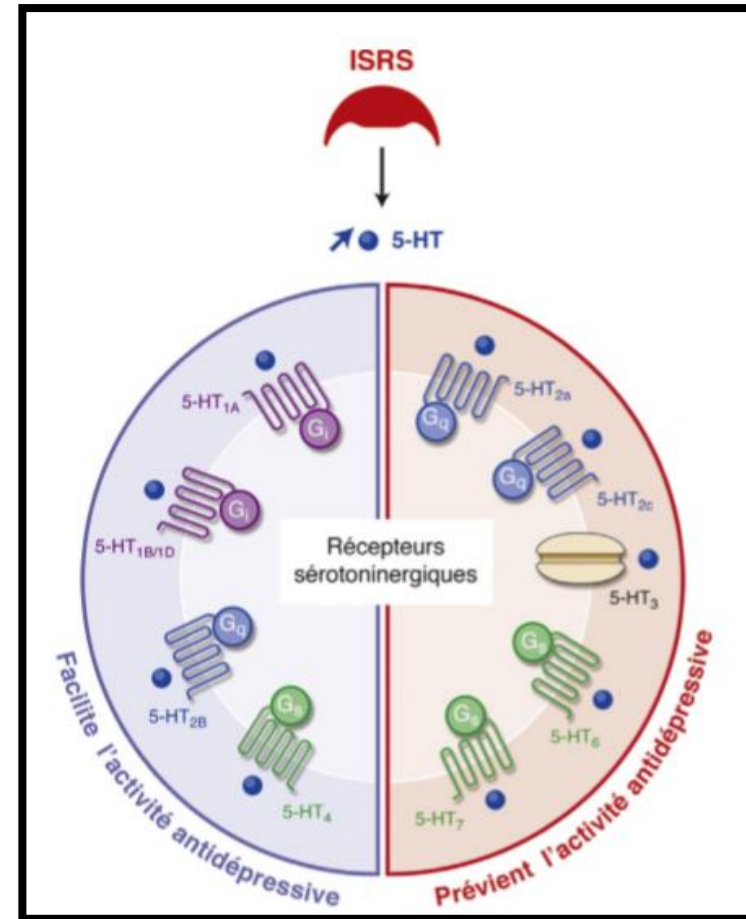
Tricycliques

= inhibiteurs de la recapture

Bloque les transporteurs (recapture) :  
SERT  
NAT  
DAT (IRDNa)

# « Multimodalité » / MSS ou APSIR

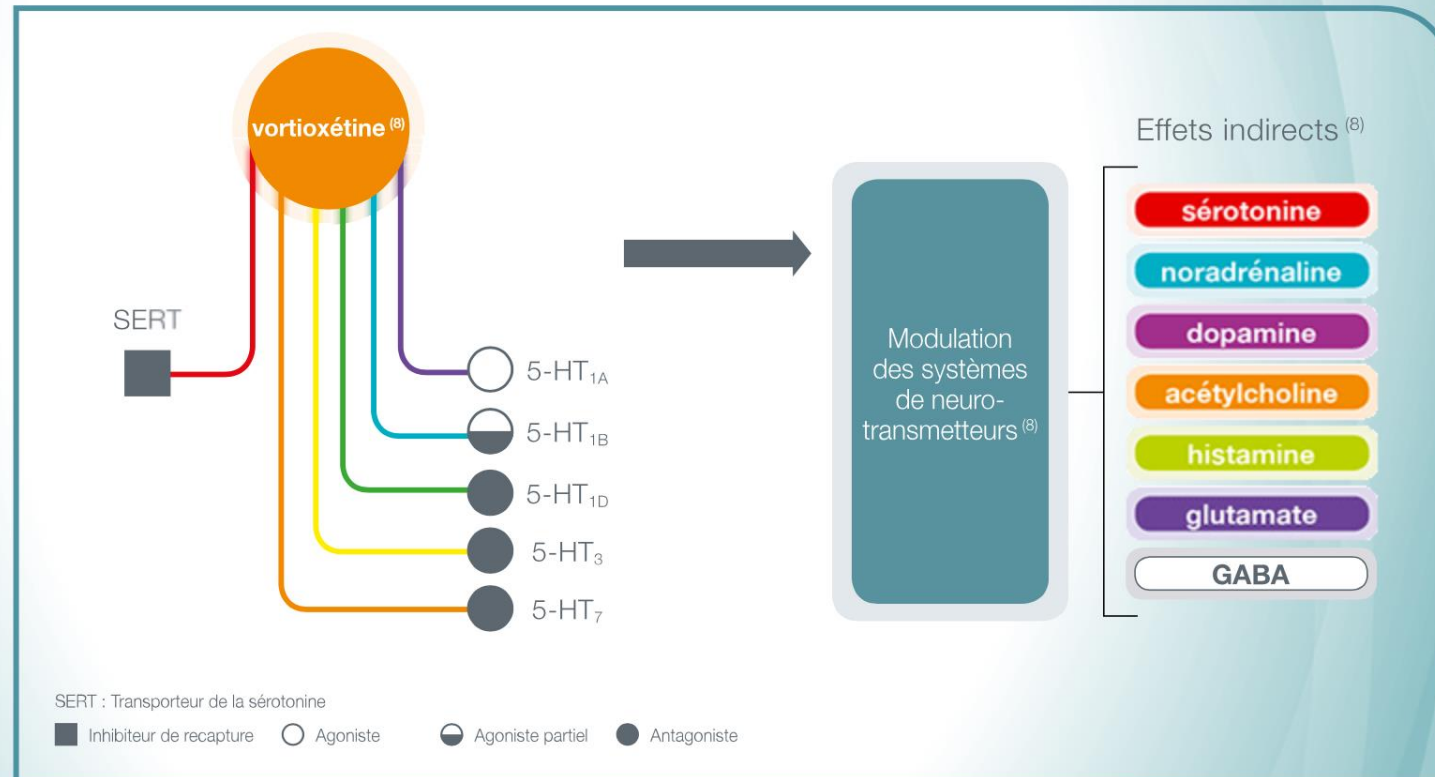
Récepteurs	Modulation induisant un effet antidépresseur
5HT <sub>1A</sub> 5HT <sub>1B/D</sub> 5HT <sub>2B</sub> 5HT <sub>4</sub>	Agonisme
5HT <sub>2A</sub> 5HT <sub>2C</sub> 5HT <sub>3</sub> 5HT <sub>6</sub> 5HT <sub>7</sub>	Antagonisme





# ACTION MULTIMODALE : QUEL BÉNÉFICE POTENTIEL ?

- 📍 Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseurs et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux<sup>(8)</sup>.



Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme<sup>(8)</sup>.

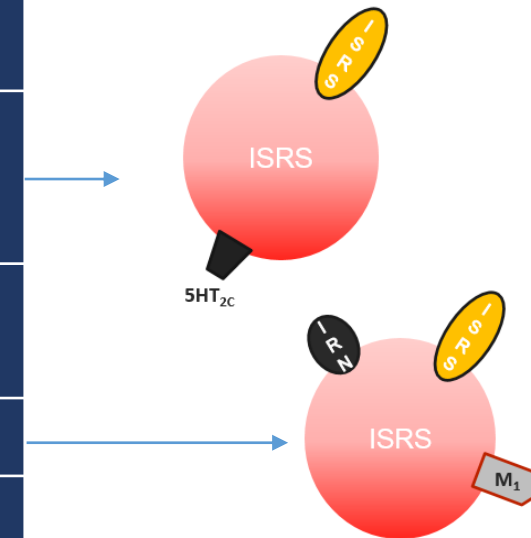






# ISRS / IRSNa

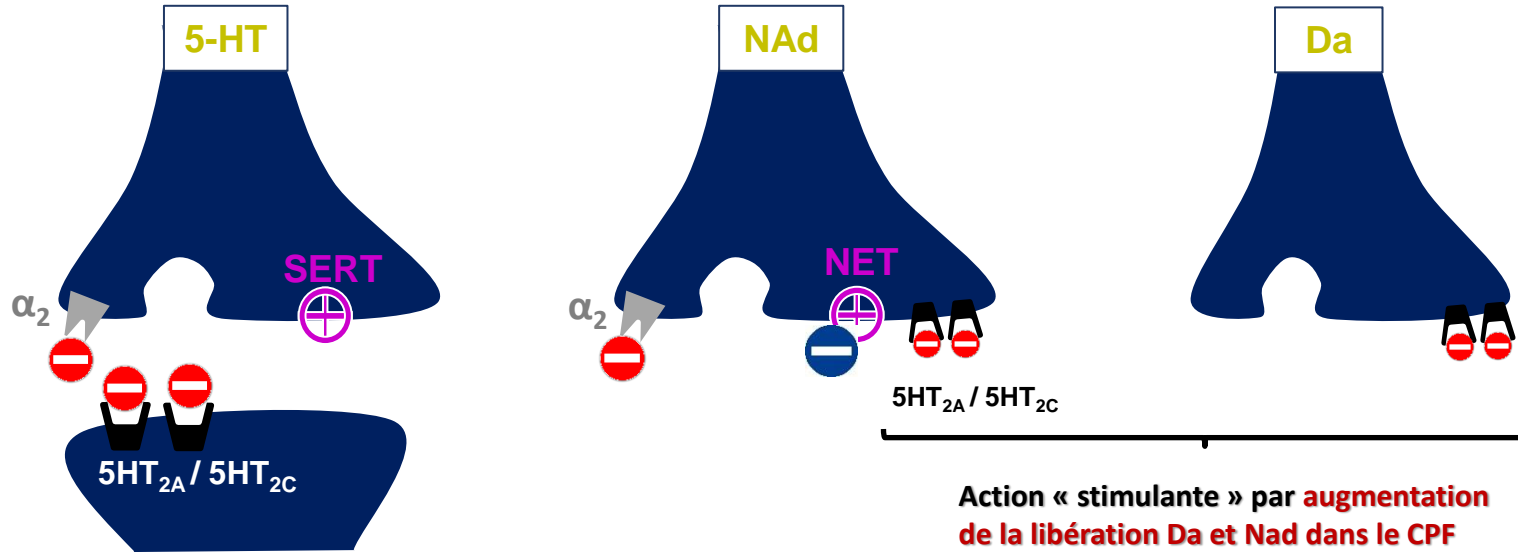
	SERT	NET	DAT	5HT <sub>2A</sub>	5HT <sub>2C</sub>	$\sigma_1$	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>3</sub>
CITA	<b>1.16</b>	-	-	-	-	292-404 (ago)	283	-	-
ESCI	<b>25</b>	-	-	-	-	288 (ago)	-	-	-
FLX nFLX	<b>0.81</b> <b>19</b>	660 -	- 420	200 300	<b>72.6</b> <b>91.2</b>	191-240 (ago) -	- -	- -	- 760
FLUVO	<b>2.2</b>	-	-	-	-	<b>36</b> <b>(ago)</b>	-	-	-
PARO	<b>0.13</b>	<b>156</b>	490	-	-	-	-	<b>72</b>	80
SERT	<b>0.29</b>	420-817	<b>22-25</b>	-	-	32-57 (antago)	-	-	-
VENLA	<b>77</b>	<b>538</b>	-	-	-	-	-	-	-
DULOX	<b>4.6</b>	<b>16</b>	369	504	916	-	-	-	-



Ki affinités < 1000nM

# Antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (ANaSS) - Antagoniste $\alpha_2$

	MIANSERINE	MIRTAZAPINE
SERT	-	-
NET	71	-
DAT	-	-
5-HT <sub>1A</sub>	-	-
5-HT <sub>2A</sub>	<b>3.21</b>	<b>6.3-69</b>
5-HT <sub>2B</sub>	10.9	200
5-HT <sub>2C</sub>	<b>2.59</b>	<b>8.9-39</b>
5HT <sub>3</sub>	<b>40</b>	<b>79 énantiomère R (-)</b>
5-HT <sub>6</sub>	68.1	-
5-HT <sub>7</sub>	56	265
$\alpha_1$	74	500
$\alpha_{2A}$	<b>4.8</b>	<b>20</b>
$\alpha_{2B}$	27	88
$\alpha_{2C}$	<b>3.8</b>	<b>18</b>
D <sub>1</sub>	923	-
H <sub>1</sub>	<b>1.0</b>	<b>1.6</b>



- ⊖ mirtazapine / miansérine
- ⊖ miansérine

$\alpha_{2A}$  &  $\alpha_{2C}$  =  
**2 nécessaires pour un contrôle présynaptique normal :**

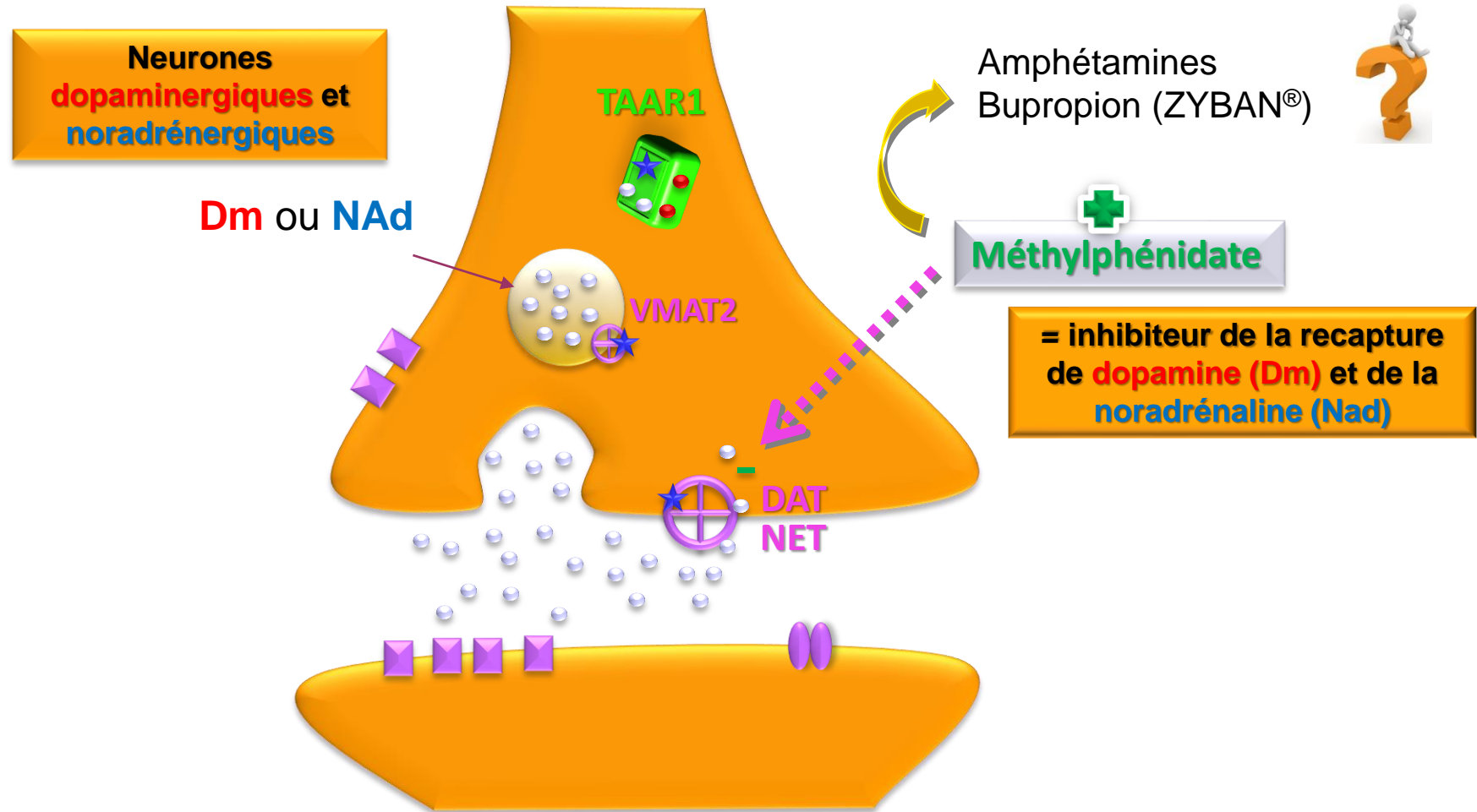
- $\alpha_{2A}$  : inhibent lib° présy. à des fréquences de stimulation élevées
- $\alpha_{2C}$  : inhibent lib° présy. à des niveaux inférieurs d'activité nerveuse

➔ **Sédation / prise de poids**

# Psychostimulants



- Dopamine
- Amines traces
- ★ Amphétamines



# Approche pharmacoclinique

## Psychédéliques en aiguë

Clinique complexe entre

« hallucinose » non délirante

& « égodissolution » (perte +/- complète de l'identité subjective)

Classer pour comprendre ?

→ Les « hallucinogènes » :

→ Délirants = **délire atropinique** = « effets anticholinergiques »

→ Dissociatifs = **kétamine**

→ Psychédéliques

# Positionnement pharmacoclinique

Indications	Psychédéliques & apparentés	Références
<b>Alcoolisme</b>	<b>Mescaline, LSD</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- United States. Congress. House. Committee on Indian Affairs. Peyote : hearings before a subcommittee of the Committee on Indian Affairs. Washington : G.P.O., 1918</li><li>- Abramson, H. A. The Use of LSD in Psychotherapy and Alcoholism. Bobbs–Merrill, 1967.</li></ul>
<b>Dépression / Anxiété cancer en phase terminale</b>	Psychothérapie assistée par <b>Psilocybine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Li et al. Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2022;296:26-34.</li><li>- Yu et al. Psilocybin for End-of-Life Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychiatry Investig. 2021;18(10):958-967.</li></ul>
<b>Dépression résistante</b>	Psychothérapie assistée par <b>Kétamine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Pots W, Chakhssi F. Psilocybin-Assisted Compassion Focused Therapy for Depression. Front Psychol. 2022;13:812930.</li><li>Joneborg et al. Active mechanisms of ketamine-assisted psychotherapy: A systematic review. J Affect Disord. 2022;315:105-112.</li></ul>
<b>PTSD sévère/résistant</b>	Psychothérapie assistée par <b>MDMA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Mitchell et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Nat Med. 2021;27(6):1025-1033.</li></ul>



