

De l'intensité subjective à l'amélioration clinique

Apports des données naturalistiques et méta-analytiques



Bruno Roméo

Département de psychiatrie et d'addictologie Hôpital Paul Brousse
UR PSYCOMADD; Unité INSERM U1299

Déclaration de liens d'intérêts

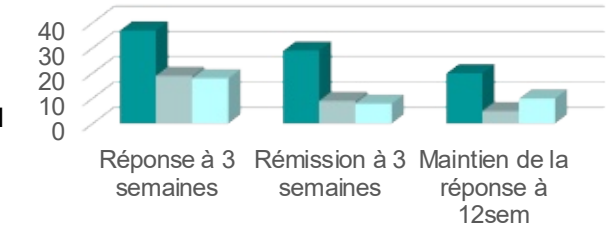
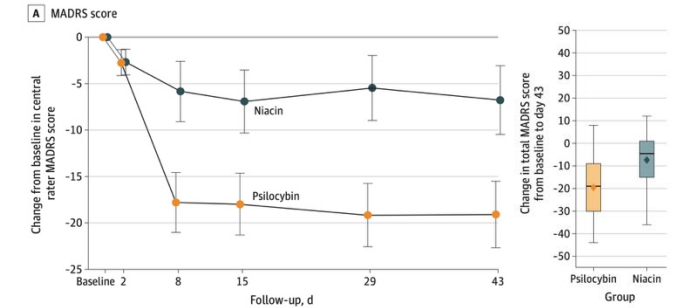
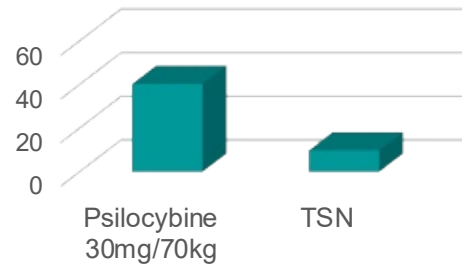
- Participation à un Board Janssen
- Honoraires de Janssen pour une intervention ponctuelle

Efficacité transdiagnostique des psychédéliques

Raison et al. 2023 JAMA

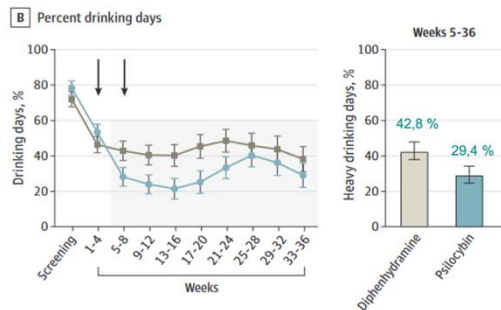


Taux d'abstinence

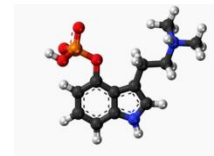


Goodwin et al. 2022 NEJM

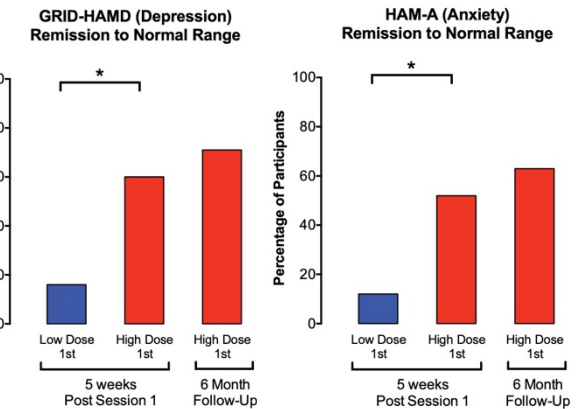
Johnson et al. 2026 JAMA Open



Psilocybine



■ Psilocybine 25mg ■ Psilocybine 10mg ■ Psilocybine 1mg



Bogenschultz et al JAMA 2022

Griffiths et al. 2016 J. Clin Psychopharmacology

Essais clinique vs données naturalistiques

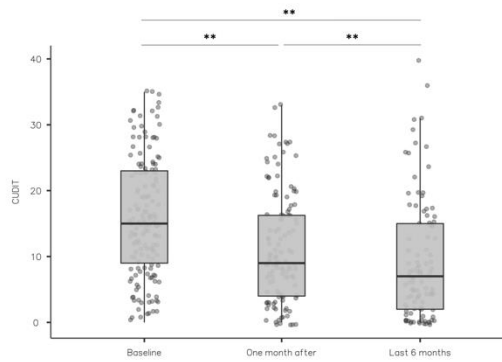
Essais cliniques	Données naturalistiques
Cadre thérapeutique standardisé : dose accompagnement	Absence de cadre donc variabilité importante
Participants (très) sélectionnés; effectifs restreints	Populations hétérogènes; effectifs plus important
Meilleure causalité	Meilleure validité écologique mais pas de causalité
Aveugle difficile	Biais de sélection+++

L'essai clinique réduit la variabilité pour isoler un effet , l'étude naturalistique observe la variabilité pour comprendre les conditions de l'effet

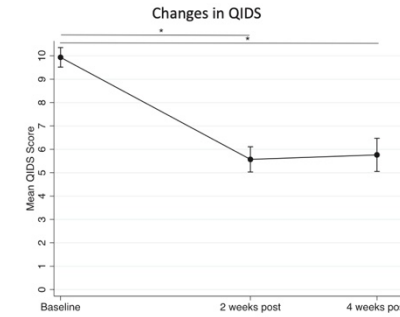
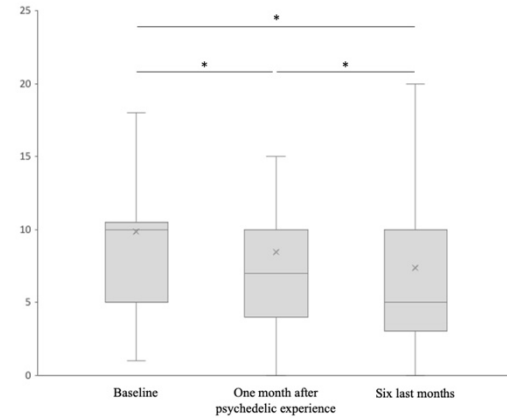
Association entre usage naturalistique et amélioration clinique



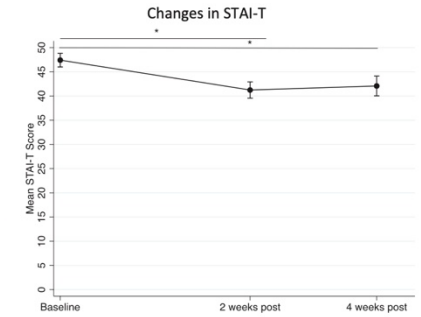
Romeo et al. 2024 J. Psychoactive drugs



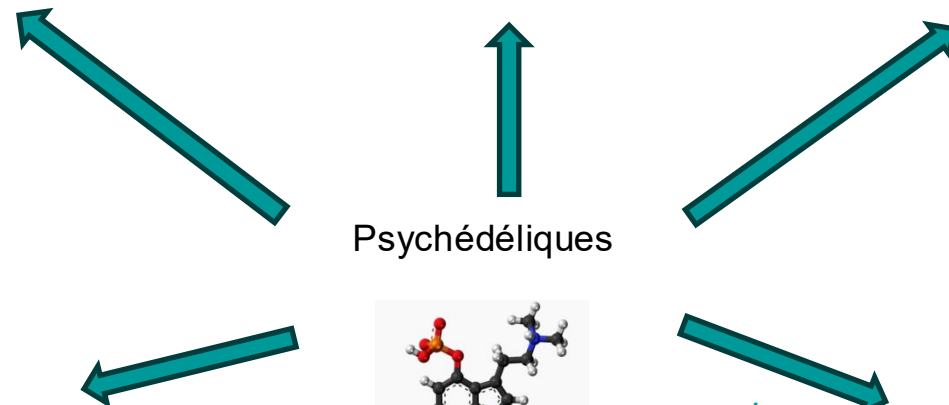
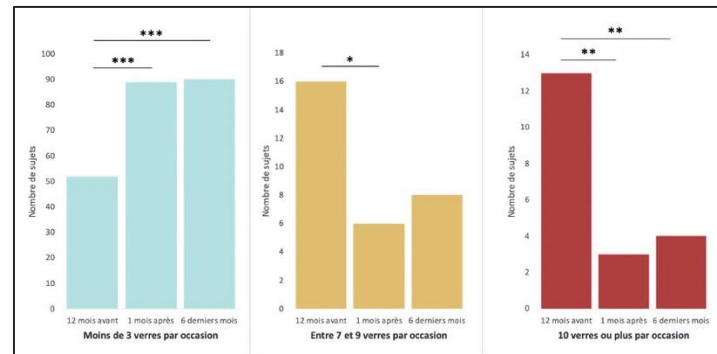
Romeo et al. 2023 J. Psychoactive drugs



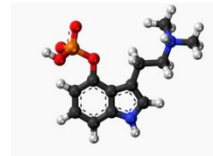
Nygart et al. 2022 J. Psychopharm



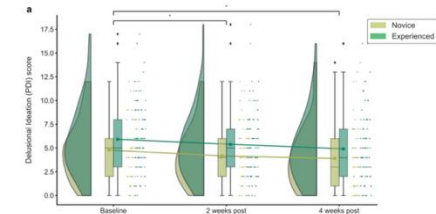
Kervadec et al Alcohol alcohol 2024



Psychédéliques



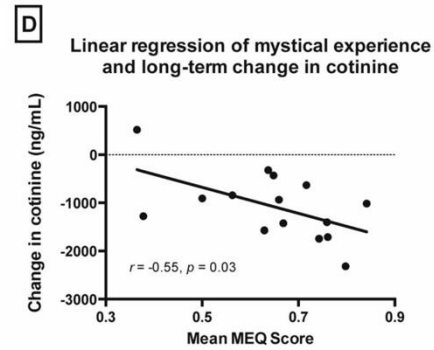
Zhou et al. 2024 PNAS Nexus



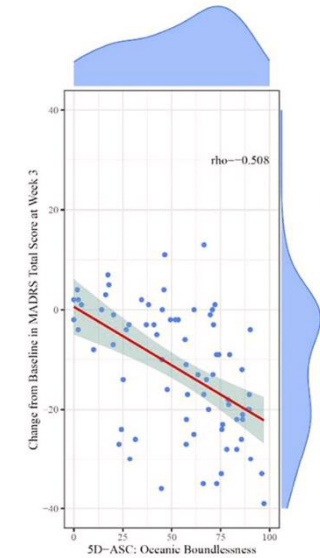
Change in severity of psychotic symptoms			
Predictor variable	Interaction term	β (SE)	p
Psychedelic use	...	0.35 (0.05)	<.001
Change in severity of manic symptoms			
Predictor variable	Interaction term	β (SE)	p
Psychedelic use	...	0.14 (0.05)	.006

Simonsson et al. 2025 Psycho Med

Pourquoi s'intéresser à l'expérience subjective



Johnson et al. Am J Drug Alcohol Ab. 2017



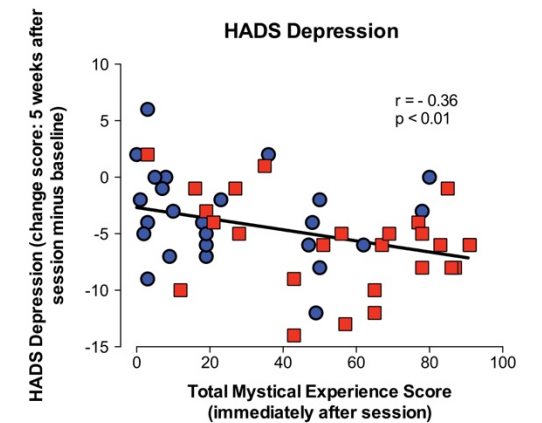
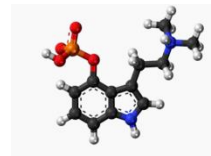
Goodwin et al. 2025 JAF



	PDD (wk. 8 - wk. 4)	PHDD (wk. 8 - wk. 4)
HRS Intensity (wk. 4)	$r = -.844$ $p = .004$	$r = -.763$ $p = .017$
MEQ total (wk. 4)	$r = -.885$ $p = .002$	$r = -.852$ $p = .004$
G-ASC (wk. 4)	$r = -.838$ $p = .005$	$r = -.893$ $p = .001$

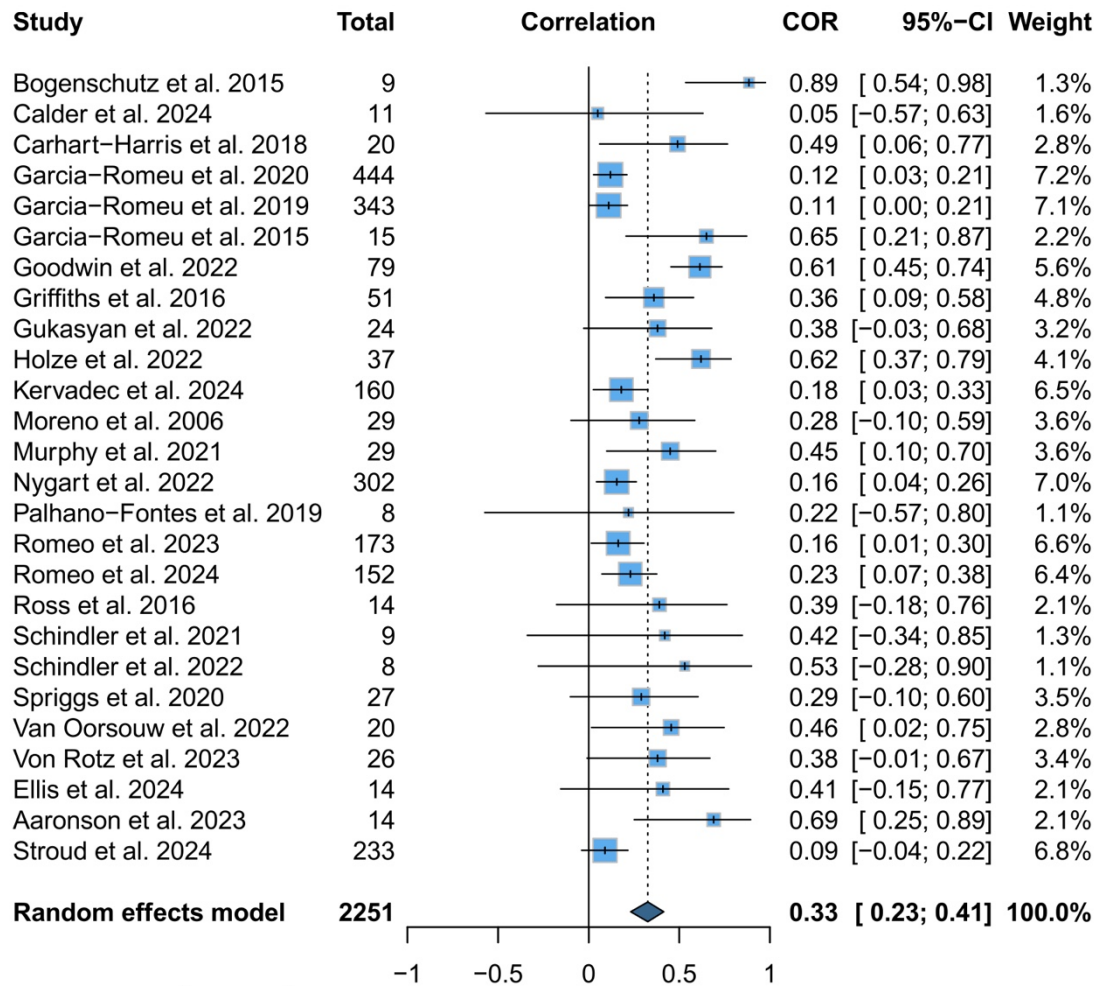
Bogenschultz et al J. Psychopharmacol 2015

Psychédéliques

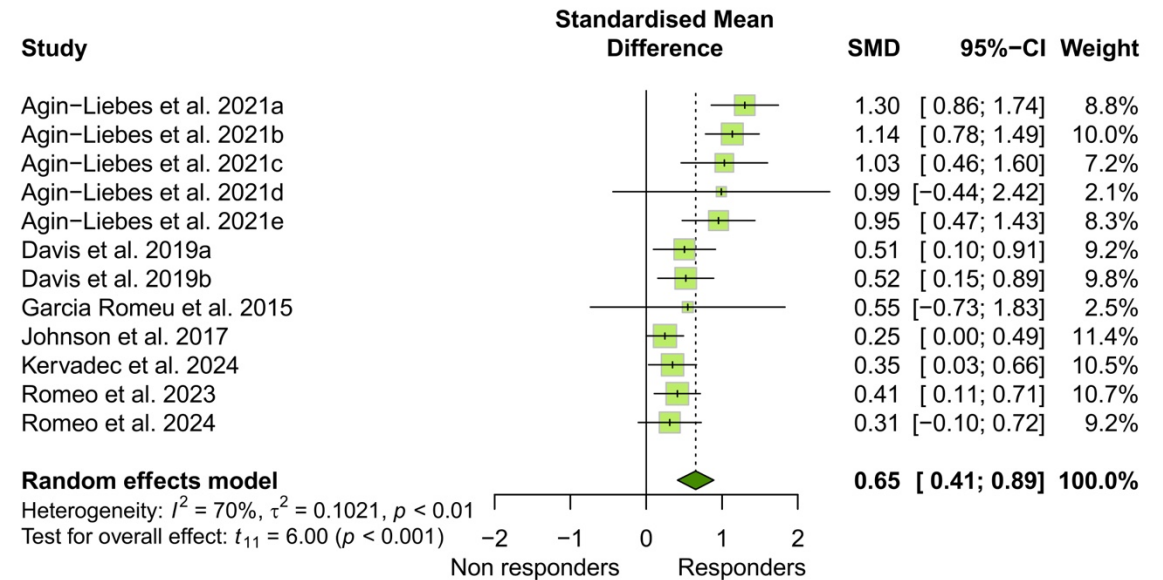


Griffiths et al. 2016 J. Psychopharmacology

Méta-analyse évaluant le lien entre intensité et efficacité clinique



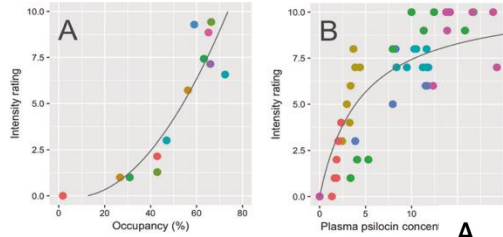
Heterogeneity: $I^2 = 63\%$, $\tau^2 = 0.0336$, $p < 0.01$
 Test for overall effect: $t_{25} = 6.81$ ($p < 0.001$)



Hypothèse(s) explicative(s)

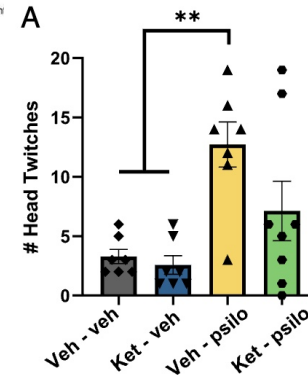
Mais.... Peut-on vraiment dire que l'expérience et l'efficacité des psychédéliques est uniquement médiée par leur action sérotoninergique?

Agonistes des récepteurs 5-HT_{2A}

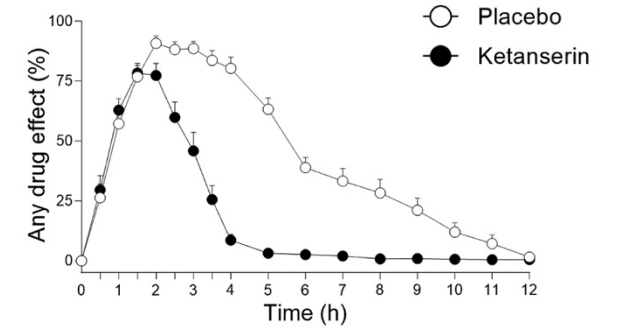


Madsen et al. 2019 NPP

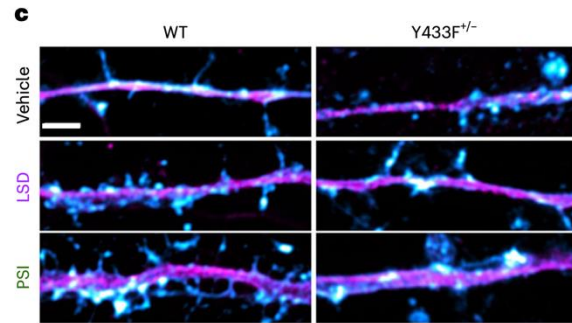
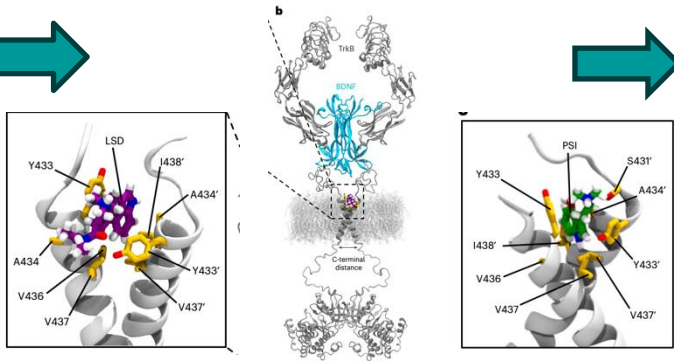
Actuellement pas d'études en population clinique utilisant de la kétansérine



Hesselgrave et al. 2021 PNAS

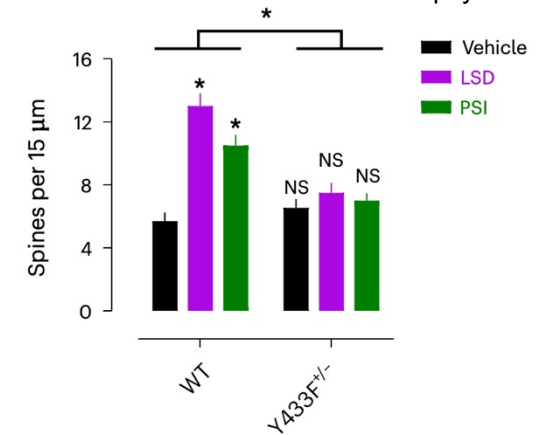


TrKB



Moliner et al. 2023 Nat Neurosc.

Becker et al. 2023 Int J. Neuropsychy.

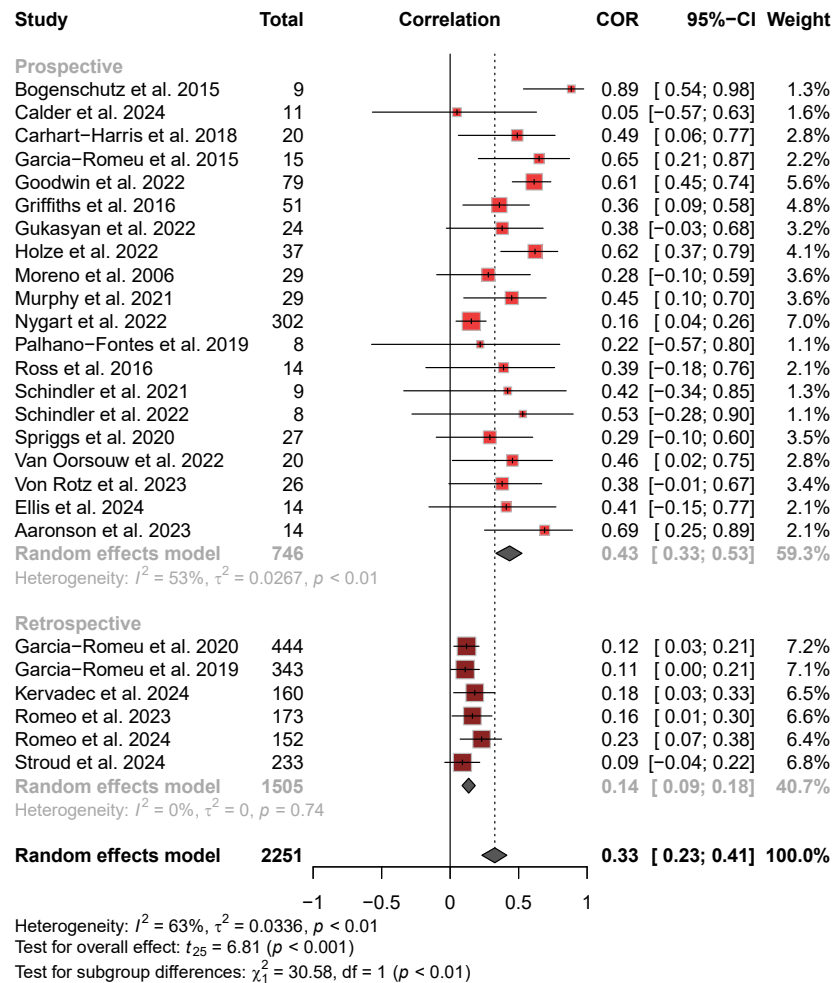


Hypothèse(s) explicative(s)

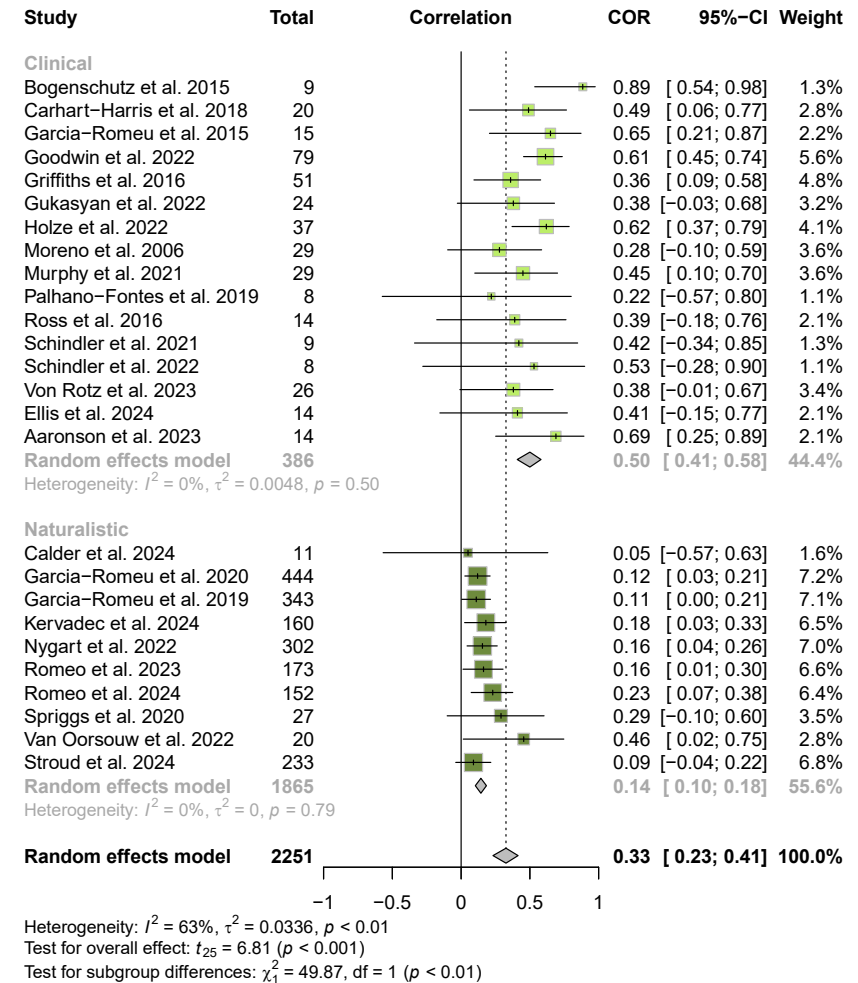
- Plusieurs hypothèses peuvent être faites:
 - ✓ L'intensité de l'expérience peut être considérée comme un proxy de l'impact des psychédéliques sur le système sérotoninergique
 - ✓ De manière plus générale, cette intensité pourrait refléter la sensibilité cérébrale de chaque individu aux psychédéliques
 - ✓ Actuellement, on ne peut pas faire de causalité entre l'intensité et l'efficacité clinique

Méta-analyse évaluant le lien entre intensité et efficacité clinique

Prospective vs retrospective



Clinical vs Naturalistic



Discussion analyses de sous-groupe Prospectif vs rétrospectif; études vs naturalistiques

- Il y a un chevauchement significatif entre les études cliniques et prospectives, ainsi qu'entre les études rétrospectives et naturalistiques.
- Ce résultat était inattendu
 - ✓ Nous avons supposé que les biais de sélection et de mémoire, inhérents aux études naturalistiques ou rétrospectives, amplifieraient la relation entre l'expérience subjective et l'amélioration clinique or, cela n'a pas été observé.
- Une explication possible serait que le soutien psychothérapeutique (c'est-à-dire le *set and setting*) contribue à de meilleurs résultats.
 - ✓ Sessions de préparations et d'intégrations
 - ✓ Sécurité de l'environnement

Discussion analyses de sous-groupe Prospectif vs retrospectif; études vs naturalistiques

Table 2. Correlation between therapeutic alliance ratings (via the working alliance inventory- short revised) and depression outcomes (GRID-HAMD).

WAI		GRIDHAMD (4-weeks post-session 2)	GRIDHAMD (3-month follow-up)	GRIDHAMD (6-month follow-up)	GRIDHAMD (12-month follow-up)
Total	Final Prep	-.651**	-.282	-.471*	-.542*
	1-week post-session 1	-.734***	-.420*	-.710***	-.541**
	1-week post-session 2	-.851***	-.518**	-.774**	-.614**

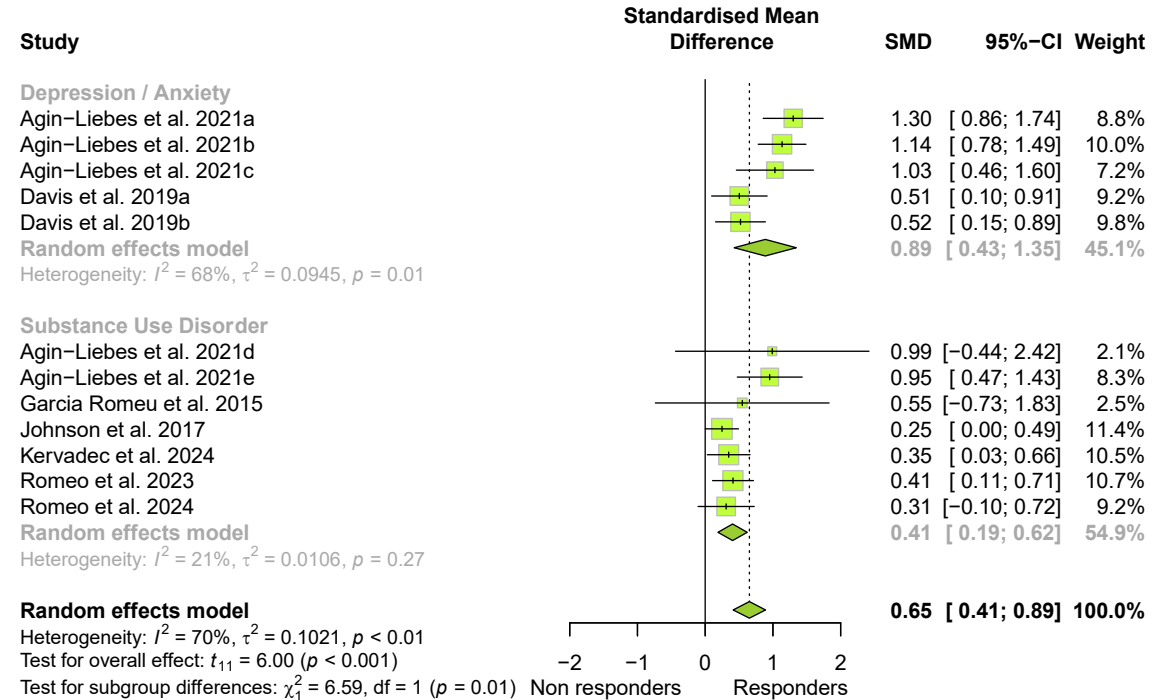
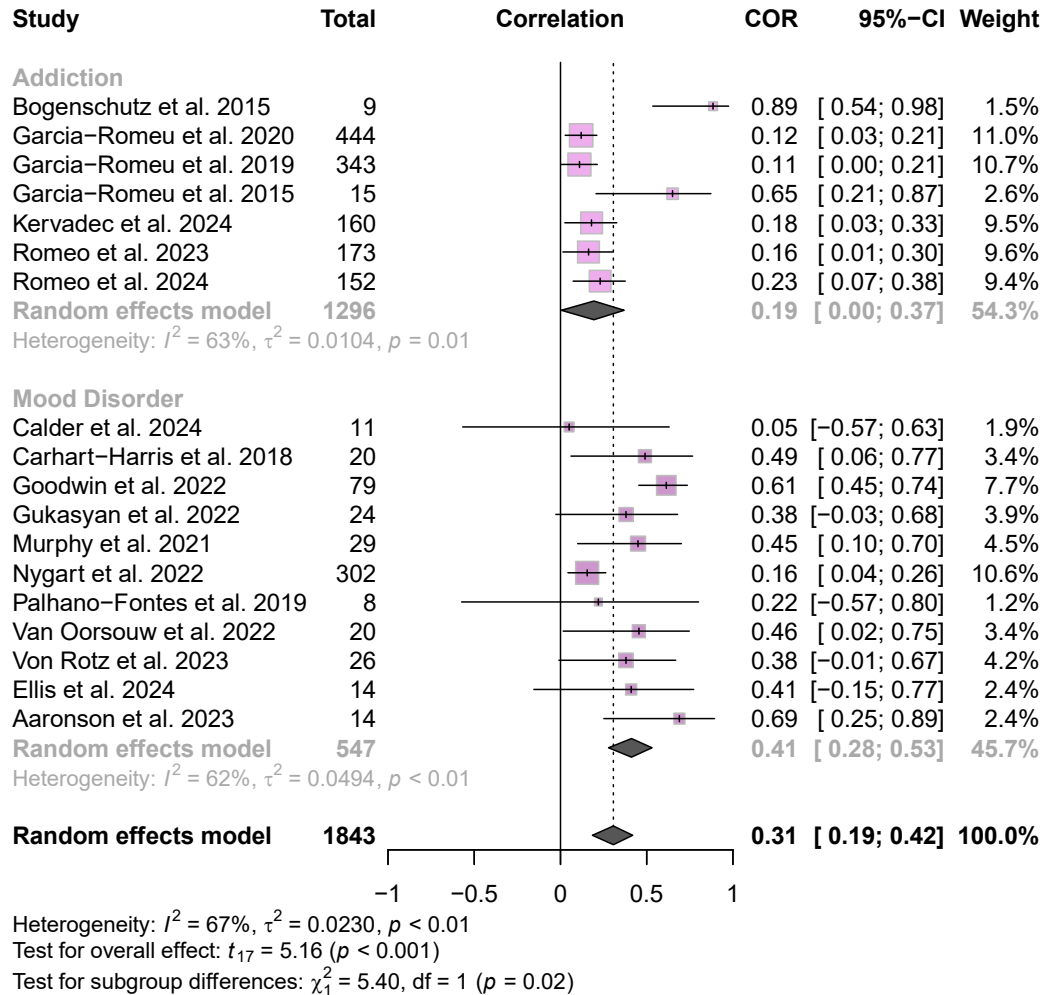
Table 3. Correlation between therapeutic alliance (via the working alliance inventory- short revised) and peak acute mystical-type and insight effects.

WAI		Mystical Experiences Questionnaire (MEQ) <i>N</i> = 20	Psychological Insight Item <i>N</i> = 16
Total	Final Prep	.493*	.518*
	1-week post-session 1	.392	.746***
	1-week post-session 2	.378	.826***

Table 4. Correlation between peak acute mystical-type and insight effects and depression outcomes (GRID-HAMD).

Peak Acute Effects	4-weeks post-session 2	3-month follow-up	6-month follow-up	12-month follow-up
Mystical Experiences Questionnaire (MEQ) <i>N</i> = 24	-.445*	-.156	-.291	-.307
Psychological Insight Item <i>N</i> = 20	-.748***	-.515*	-.819***	-.704***

Méta-analyse évaluant le lien entre intensité et efficacité clinique



Addiction vs Troubles thymiques

○ C'est très difficile d'expliquer ce résultat

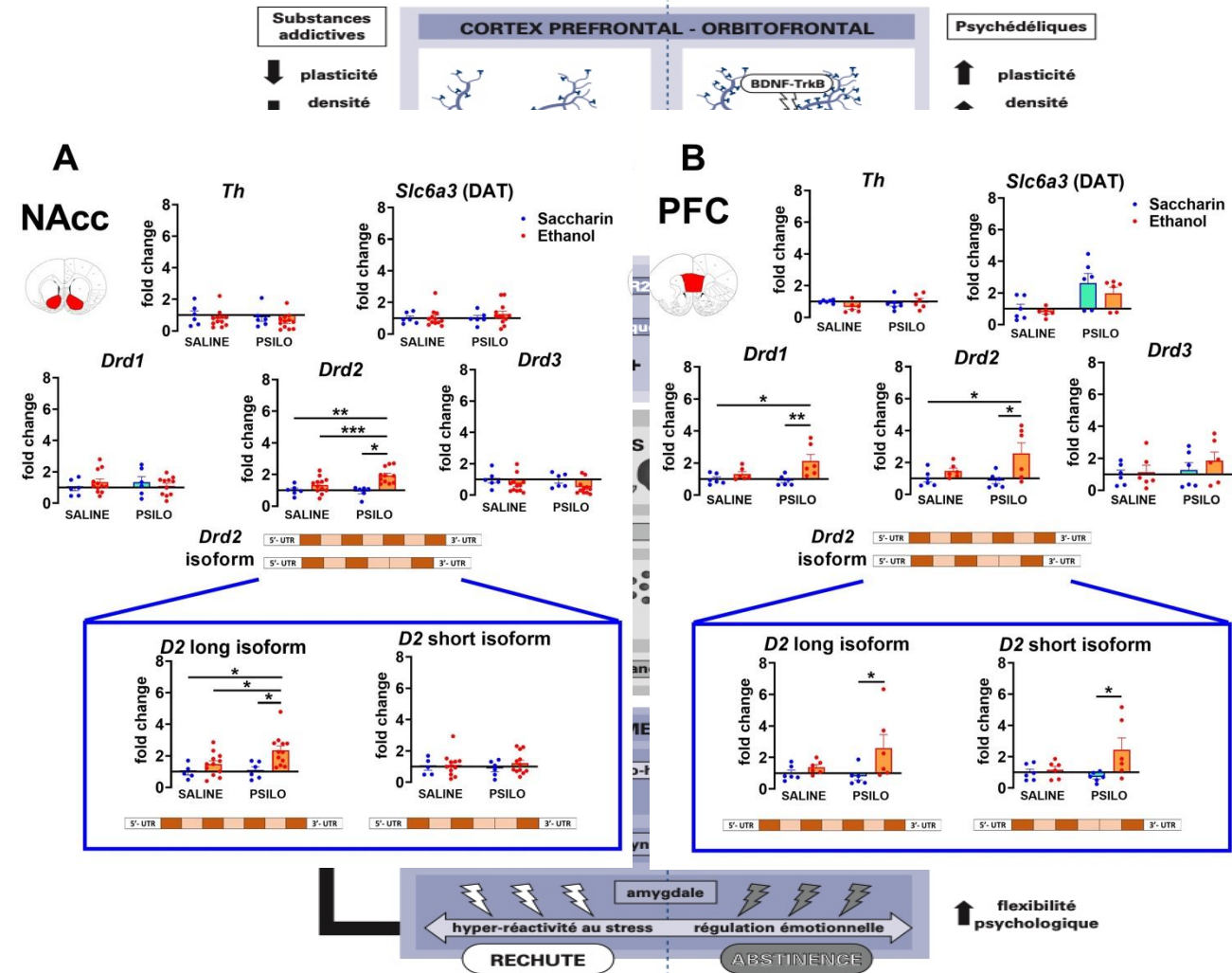
○ Explication méthodologique?

✓ Prédominance d'études naturalistes dans le sous-groupe addiction

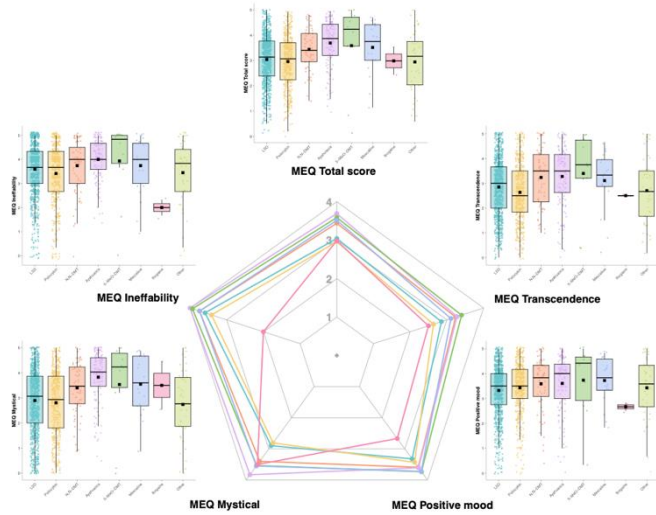
○ Explication neurobiologique?

✓ Système sérotoninergique ayant un plus grand rôle dans les troubles thymiques que les addictions?

✓ Systèmes glutamatergique et dopaminergiques prépondérant dans les addictions?



Facteurs influençant l'intensité de l'expérience psychédélique



— LSD — Psilocybin — N,N-DMT — Ayahuasca — 5-MeO-DMT — Mescaline — Ibogaine

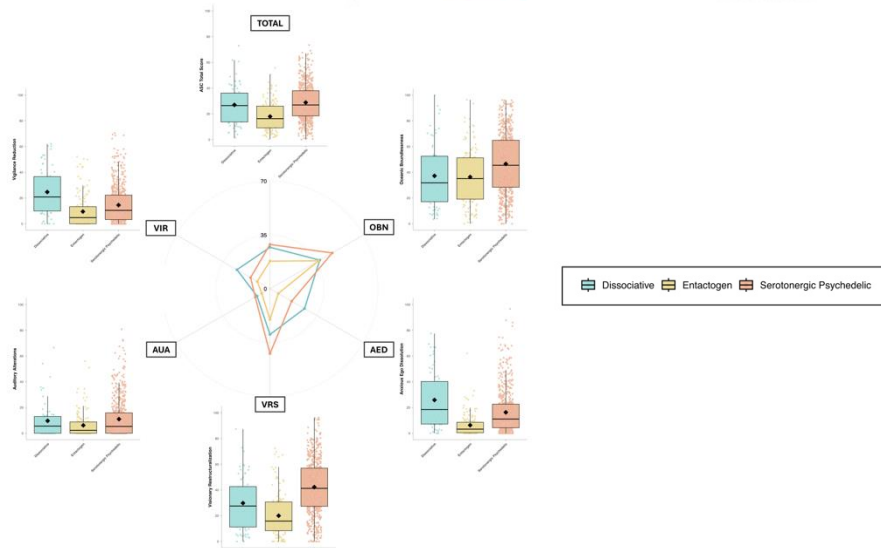
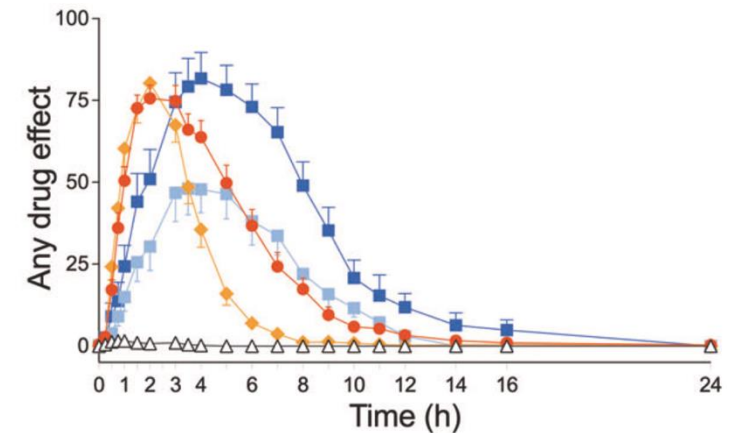


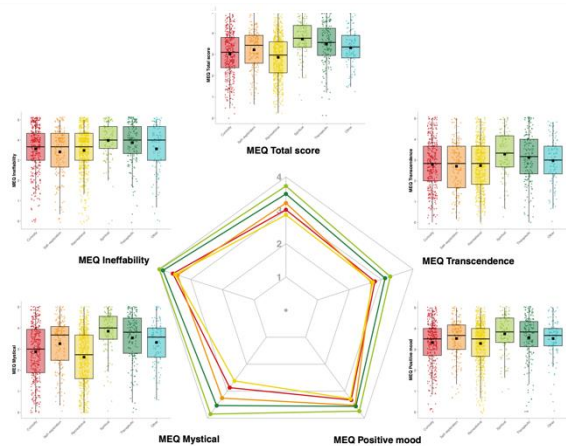
Table 1. Binding Profiles of Serotonergic Psychedelics

5-HT Receptors					
Receptor	DMT, nM ^a	Psilocin, nM ^b	LSD, nM ^b	Mescaline, nM ^b	5-MeO-DMT, nM ^b
5-HT _{1A}	183	62.6	7.3	1841	1.9
5-HT _{1B}	129	305	3.9	>10,000	74
5-HT _{1D}	39	18.6	7.8	>10,000	6.3
5-HT _{1E}	517	44.3	92.9	5205	360.2
5-HT _{2A}	127	339.6	11.3	9400	2011
5-HT _{2B}	184	4.7	30	792.8	3884
5-HT _{2C}	360	141.2	30.6	9900	538
5-HT _{2A}	2135	69.9	9	>10,000	276.6
5-HT ₆	464	71.7	6.9	>10,000	35.5
5-HT ₇	206	71.6	6.6	>10,000	3.9
Other Receptors					
Receptor	DMT, nM ^b	Psilocin, nM ^b	LSD, nM ^b	Mescaline, nM ^b	5-MeO-DMT, nM ^b
D ₁	271.1	19.9	177	>10,000	79.5
D ₂	>10,000	>10,000	110.1	>10,000	3562
D ₃	>10,000	101.2	27	>10,000	497.6
D ₄	>10,000	>10,000	158.4	>10,000	3120
D ₅	>10,000	>10,000	344.4	>10,000	>10,000
SERT	6000	>10,000	>10,000	>10,000	2032
DAT	>10,000	6000	>10,000	>10,000	>10,000
Sigma-1	5209	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
Sigma-2	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
TAAR1 (rat) ^c	2200	1400	450	3300	-
TAAR1 (mouse) ^c	3300	1700	>10,000	>10,000	-

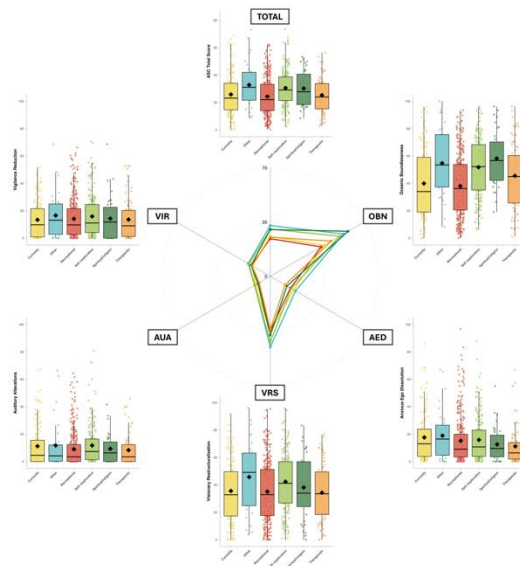


Facteurs influençant l'intensité de l'expérience psychédélique

Influence des facteurs extra-pharmacologiques a déjà été montrée

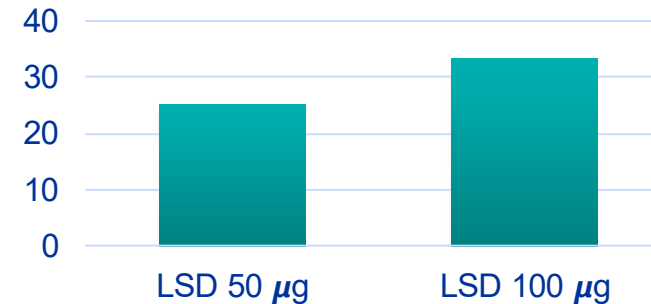


Curiosity Self-exploration Spiritual Recreational Therapeutic



Curiosity Recreational Spiritual/religion
Other Self-exploration Therapeutic

Complete mystical experience



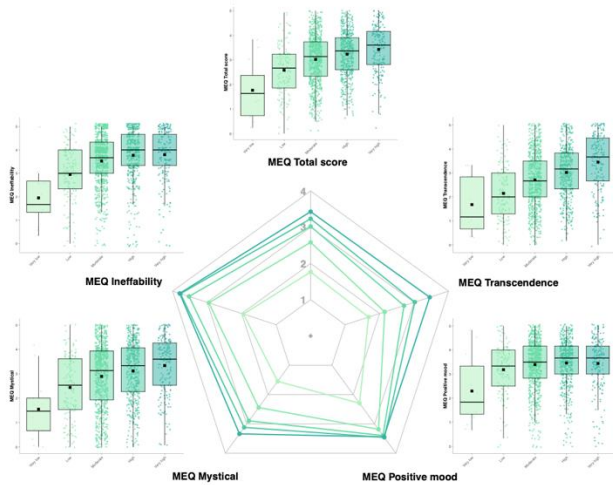
Family et al. 2022 J. Psychopharmacol.

TABLE 7 | Traits, set and setting, intentions predicting acute psychedelic experience measures.

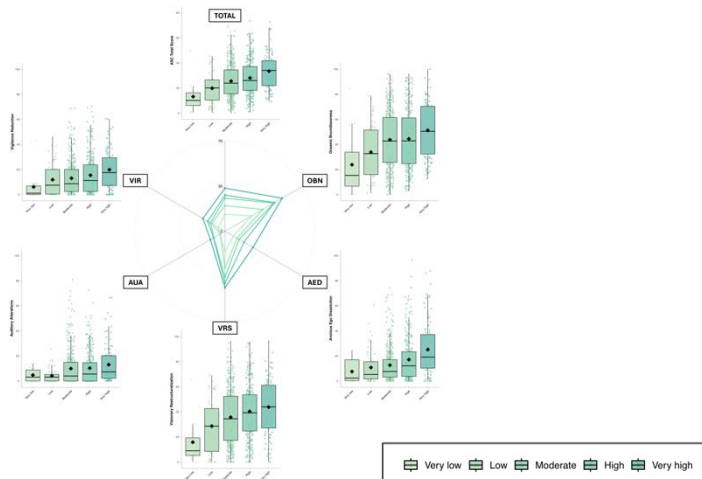
Parameter	B	Std. Error	t-value	p-value
DV: MYSTICAL-TYPE EXPERIENCE				
Intercept	0.039	0.065	0.596	0.552
Number of lifetime uses of a psychedelic	-0.144	0.083	-1.728	0.086
Bias Item ^a	0.079	0.092	0.863	0.389
Openness to experience	-0.071	0.072	-0.992	0.323
Emotional stability	0.032	0.100	0.319	0.750
Trait anxiety	-0.126	0.102	-1.229	0.221
Suggestibility	0.017	0.072	0.242	0.809
Stubbornness	0.020	0.072	0.284	0.777
Absorption	0.347	0.076	4.594	0.000
"Spiritual connection"	0.153	0.079	1.936	0.054
"Recreation"	-0.095	0.074	-1.281	0.202
"Emotional"	0.073	0.075	0.967	0.335
"Set"	0.014	0.065	0.209	0.835
"Setting"	-0.021	0.069	-0.307	0.759
"Clear intentions"	0.180	0.072	2.510	0.013
Drug dose	0.285	0.071	4.009	0.000
Being in a therapeutic environment	0.034	0.080	0.426	0.671

Haijen et al. 2018 Front. Pharmacol.

Facteurs influençant l'intensité de l'expérience psychédélique

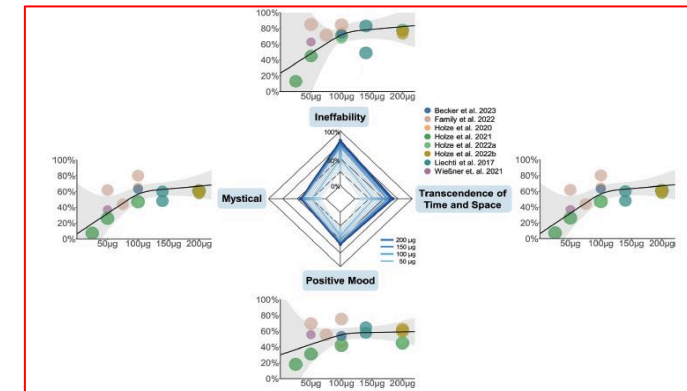
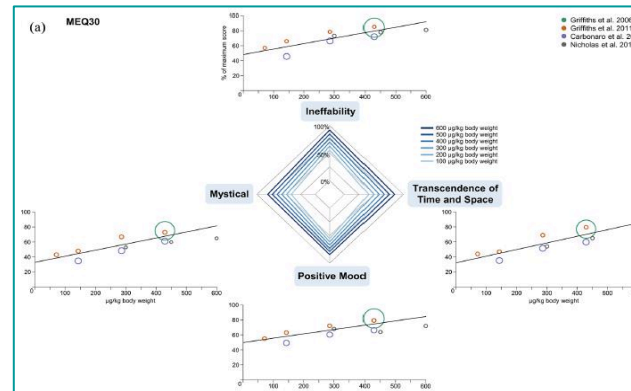


Very low Low Moderate High Very high



Psilocybine


LSD



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



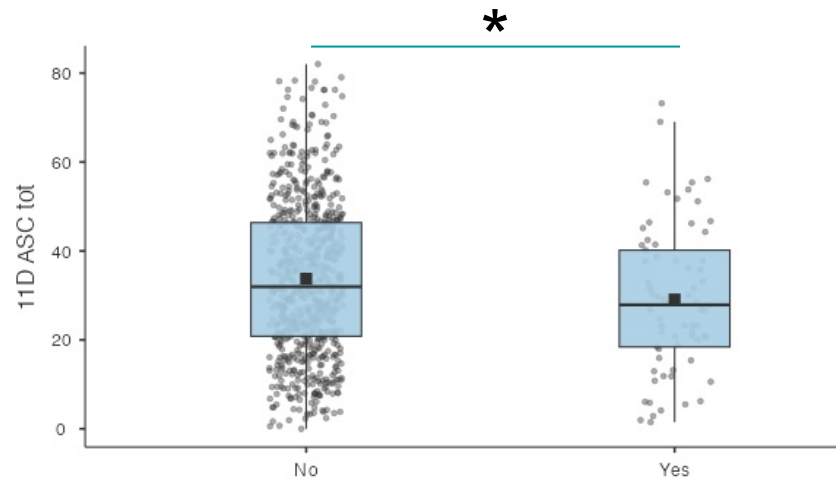
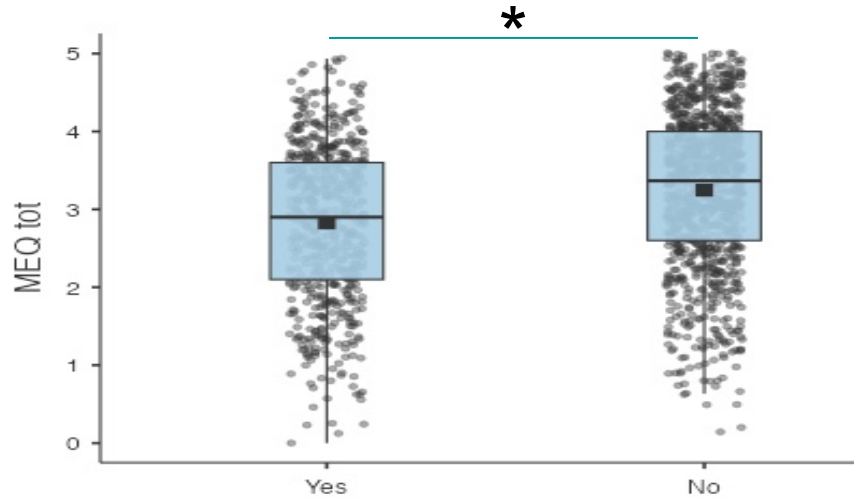

Review article

Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy: A meta-analysis and systematic review

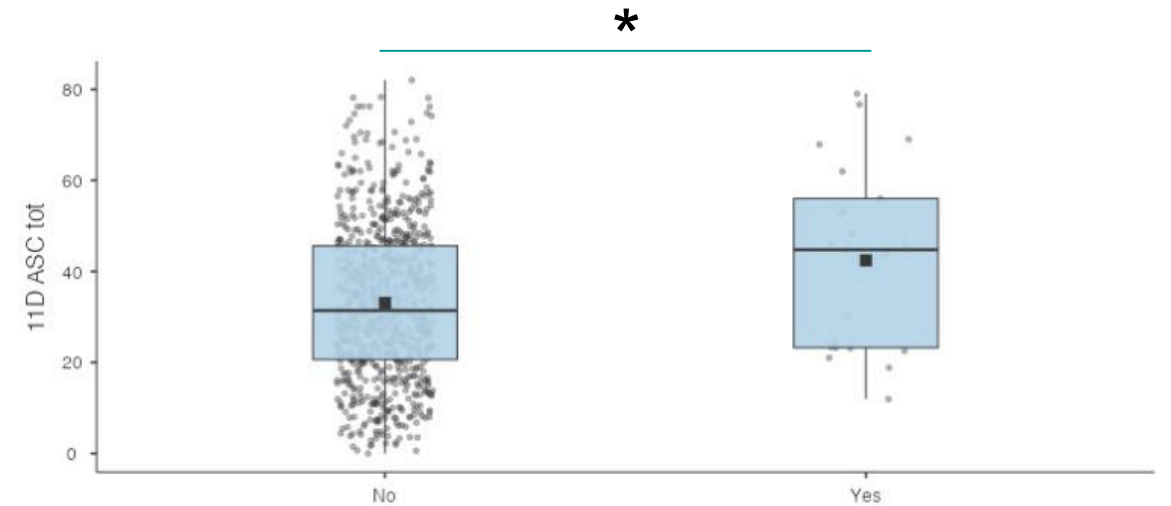
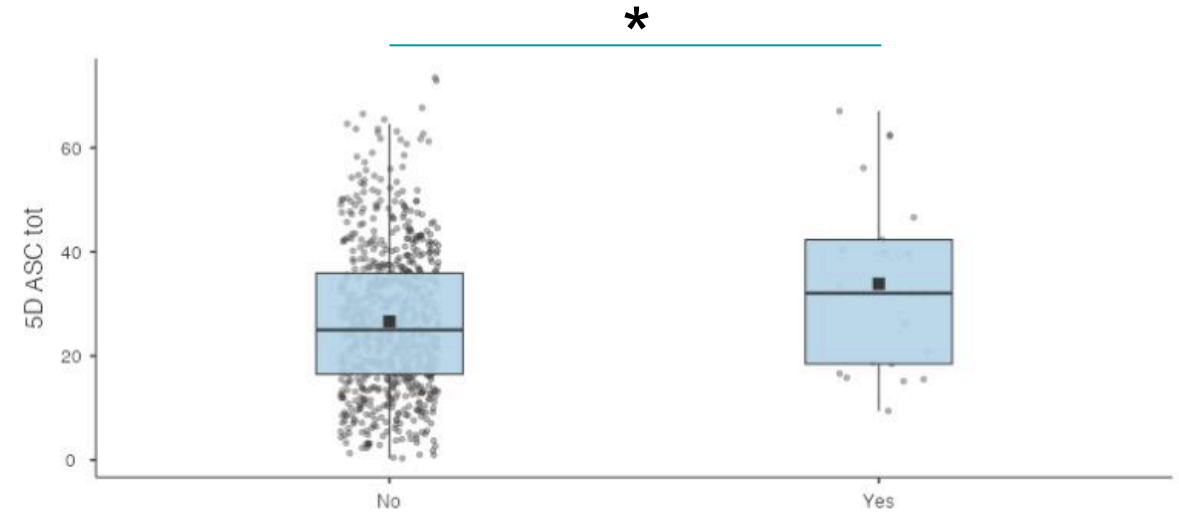
B. Romeo^{a,b,1,*}, E. Kervadec^{a,b,1}, B. Fauvel^c, L. Strika-Bruneau^{a,b}, A. Amirouche^{a,b}, V. Verroust^{b,d}, P. Piolino^c, A. Benyamina^{a,b}

Facteurs influençant l'intensité de l'expérience psychédélique

Prise concomitante d'alcool



Prise concomitante de substance dissociative



Quels processus psychologiques sont associés à cette amélioration ?



Clinical Psychology Review 84 (2021) 101973



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Psychology Review

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinppsychrev



Review

Defining and measuring “psychological flexibility”: A narrative scoping review of diverse flexibility and rigidity constructs and perspectives

Kathlyn M. Cherry*, Erin Vander Hoeven, Timothy S. Patterson, Margaret N. Lumley



- 23 définitions différentes sont utilisées dans 220 articles
- Capacité à vivre le moment présent, indépendamment du caractère agréable ou désagréable de la situation, et à choisir de se comporter de manière que nos actions reflètent les valeurs personnelles que nous avons choisies. Hayes et al. 2004 The Psychological Record
- processus consistant à remarquer et à accepter les pensées et les sentiments tels qu'ils sont, et à utiliser l'énergie qui serait autrement dépensée pour éviter ces sentiments négatifs afin de vivre en accord avec les valeurs choisies. Hayes et al. 2011 Annual Review of Clinical Psychology

Flexibilité psychologique

Flexibilité
psychologique



≠

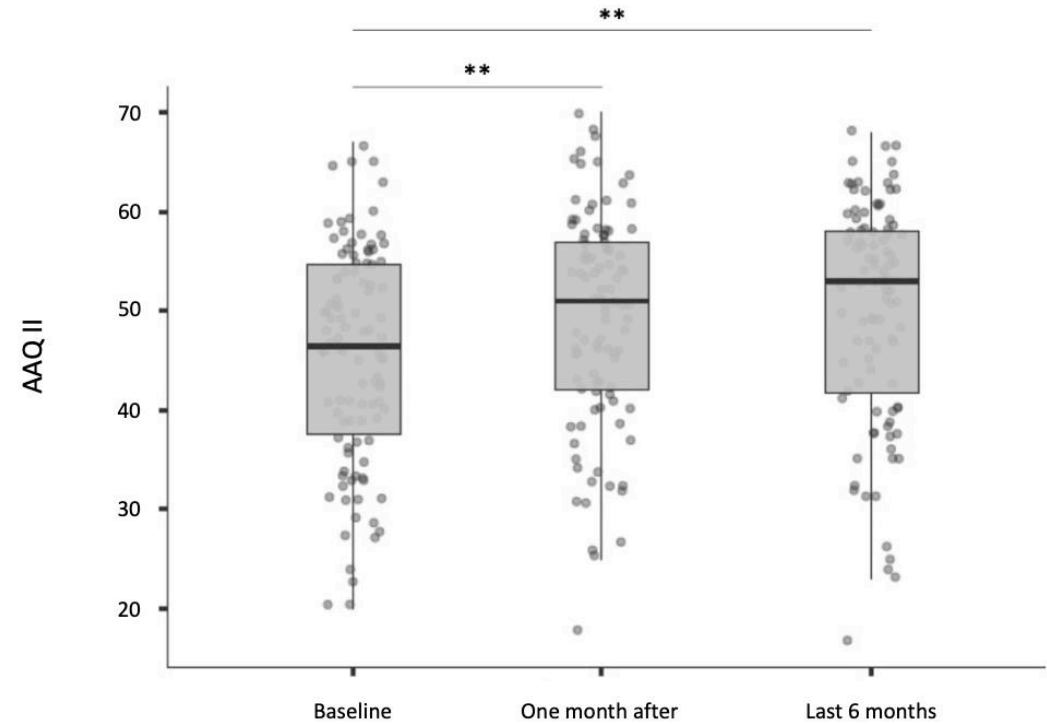
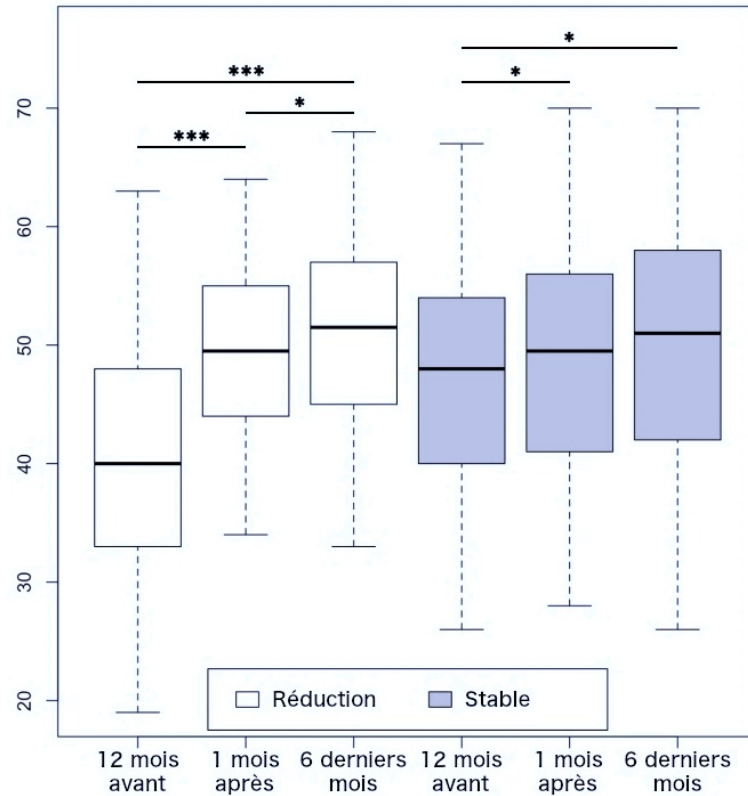
Flexibilité
cognitive



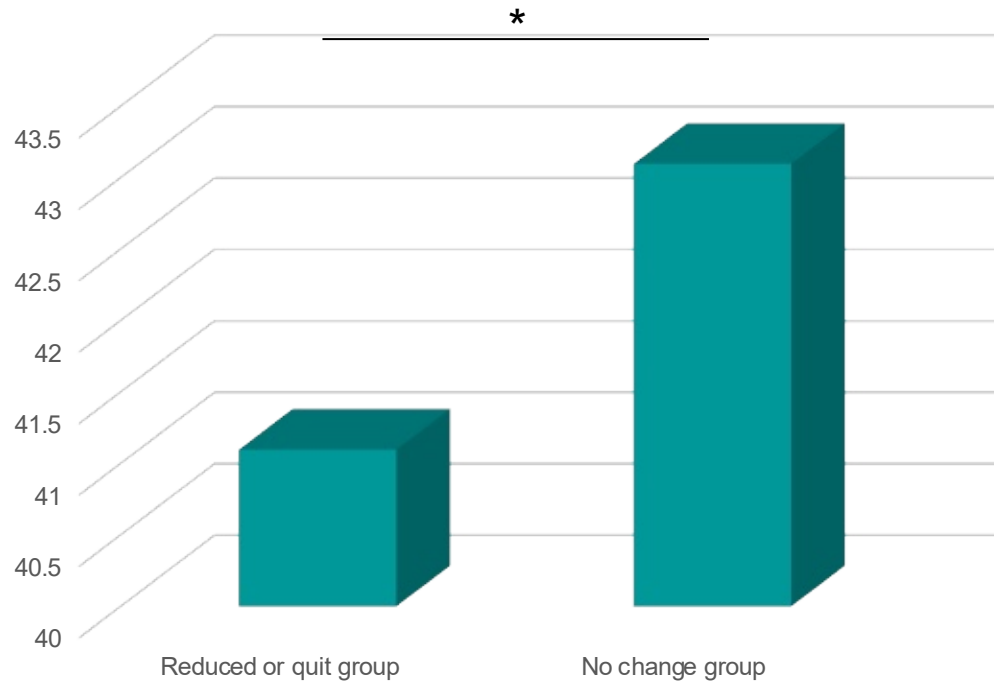
○capacité à changer d'ensemble cognitif pour s'adapter aux exigences changeantes de l'environnement Denis et al. 2010 Cognitive therapy and research

○capacité à établir des liens conceptuels, à générer des options, à réfléchir à des alternatives et à utiliser ces idées et ces options de manière flexible et adaptative Bledow et al. 2013 Academy of management Journal

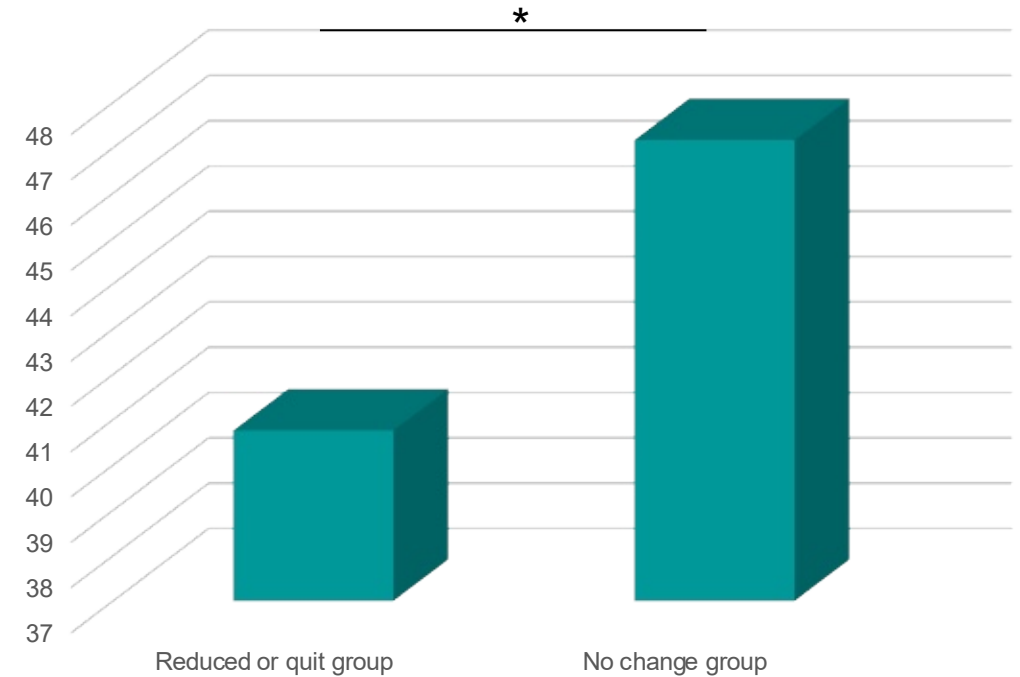
La flexibilité psychologique comme possible médiateur de l'efficacité des psychédéliques en addictologie



La flexibilité psychologique comme possible médiateur de l'efficacité des psychédéliques en addictologie

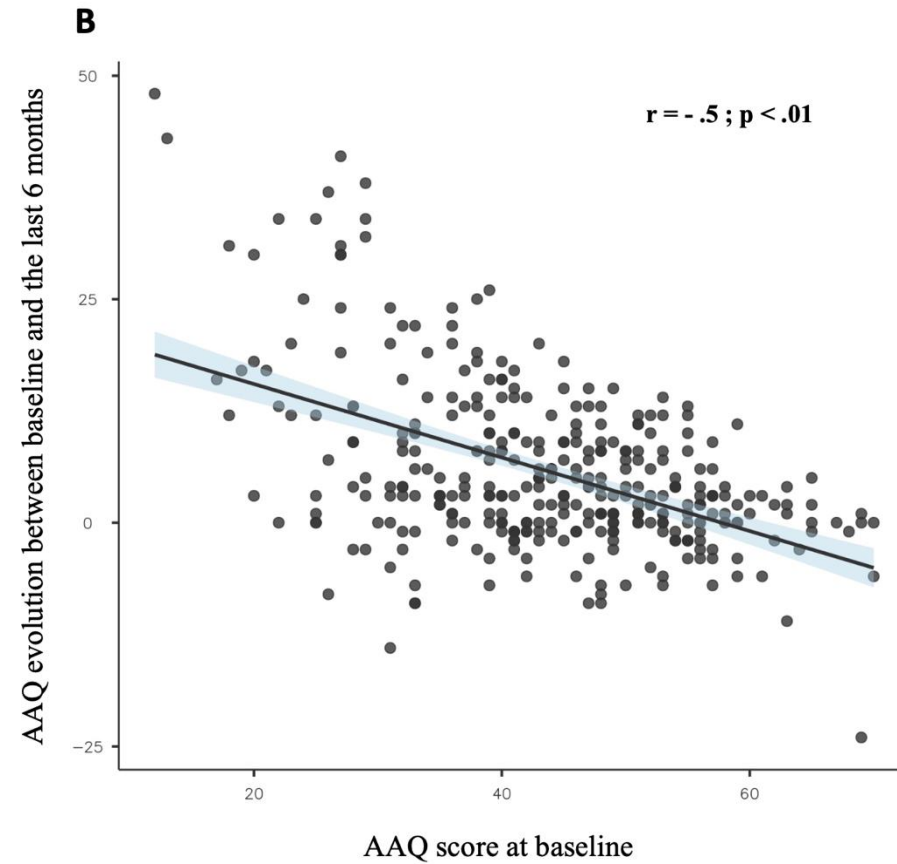
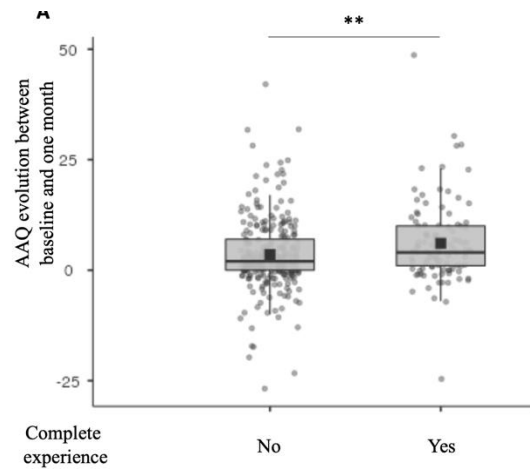
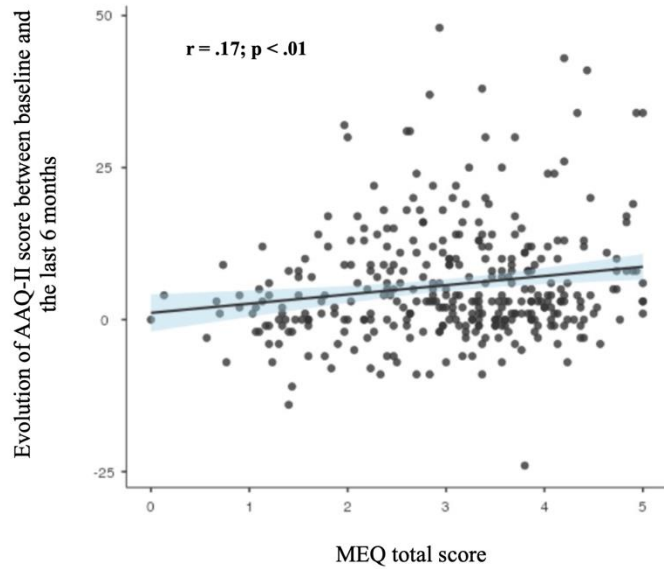


AAQ baseline Tobacco



AAQ baseline Alcohol

Mais alors quels facteurs influencent la flexibilité psychologique ?



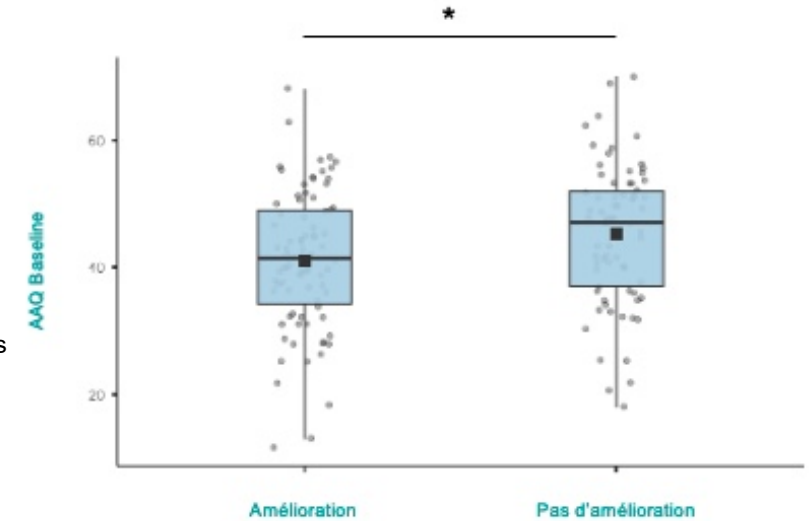
Facteurs influençant la flexibilité psychologique

ACT et dépression

Characteristic	Change	
	Estimate	SE
Initial AAQ-II score	0.42***	0.03
Age 35 to 55	-0.67	0.72
Age >55	0.20	0.80
Gender (male; ref: Female)	0.37	0.62
Race ^b (Black; ref: White)	-1.52*	0.73
Race (other/unknown; ref: White)	0.31	0.978
Hispanic/Latino	-0.40	0.98
Depression SC	-1.23	0.75
Non-depression mental health SC	-0.65	0.69
PTSD diagnosis	-0.88	0.64
Bipolar/psychosis diagnosis	0.09	1.14
Other anxiety disorder	0.14	0.54
SUD diagnosis	0.77	0.67
ACT providers	0.00	0.03
Diagnosis duration (years)	0.04	0.05
IP psychiatric admission	1.46	1.13
ED admission	0.47	0.59
Elixhauser scores	-0.08	0.05
Total MH visits	-0.02	0.01
COVID era	1.02	0.95
5-15 ACT-D sessions (ref: 1-4 ACT-D sessions)	2.19**	0.73
16+ ACT-D sessions (ref: 1-4 ACT-D sessions)	0.79	1.15

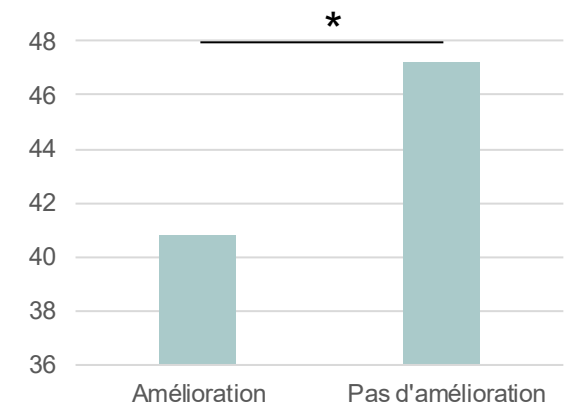
Tabac

Romeo et al. 2023 J. Psychoactive drugs

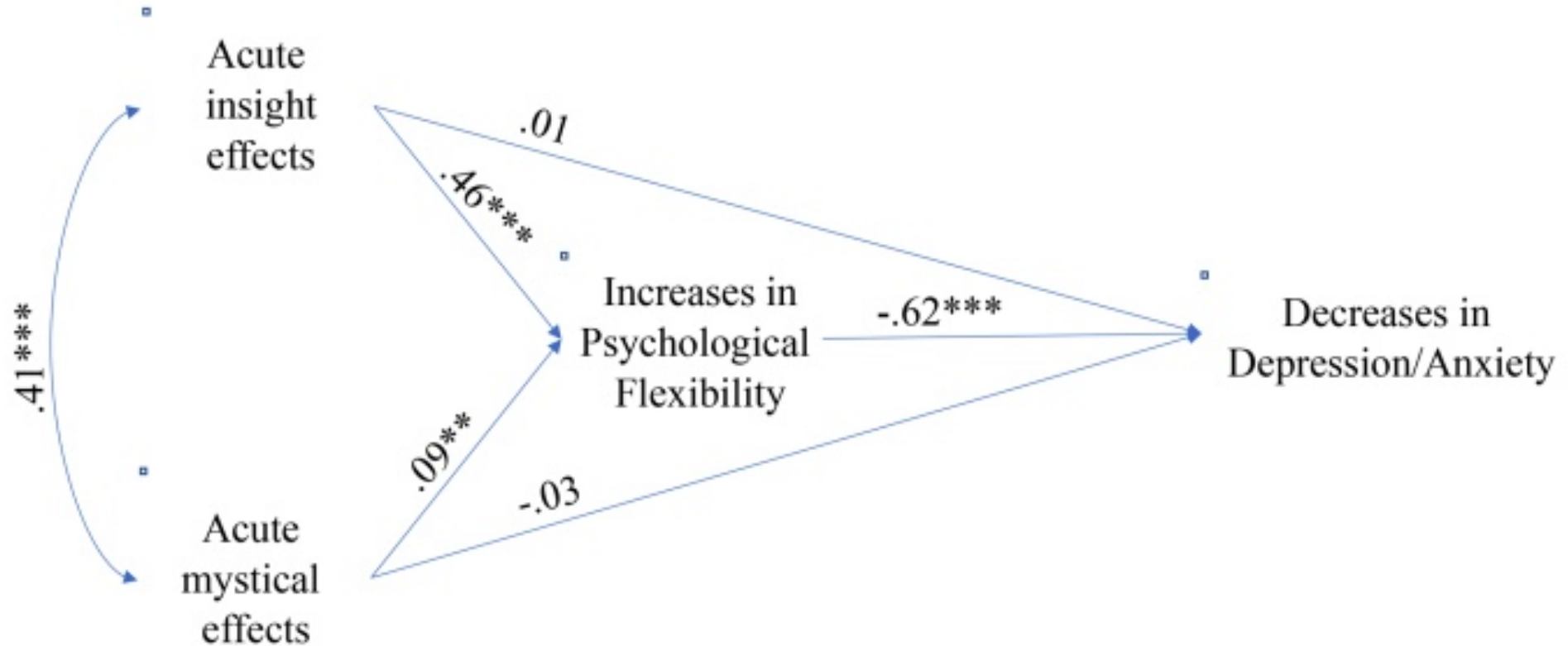


Alcool

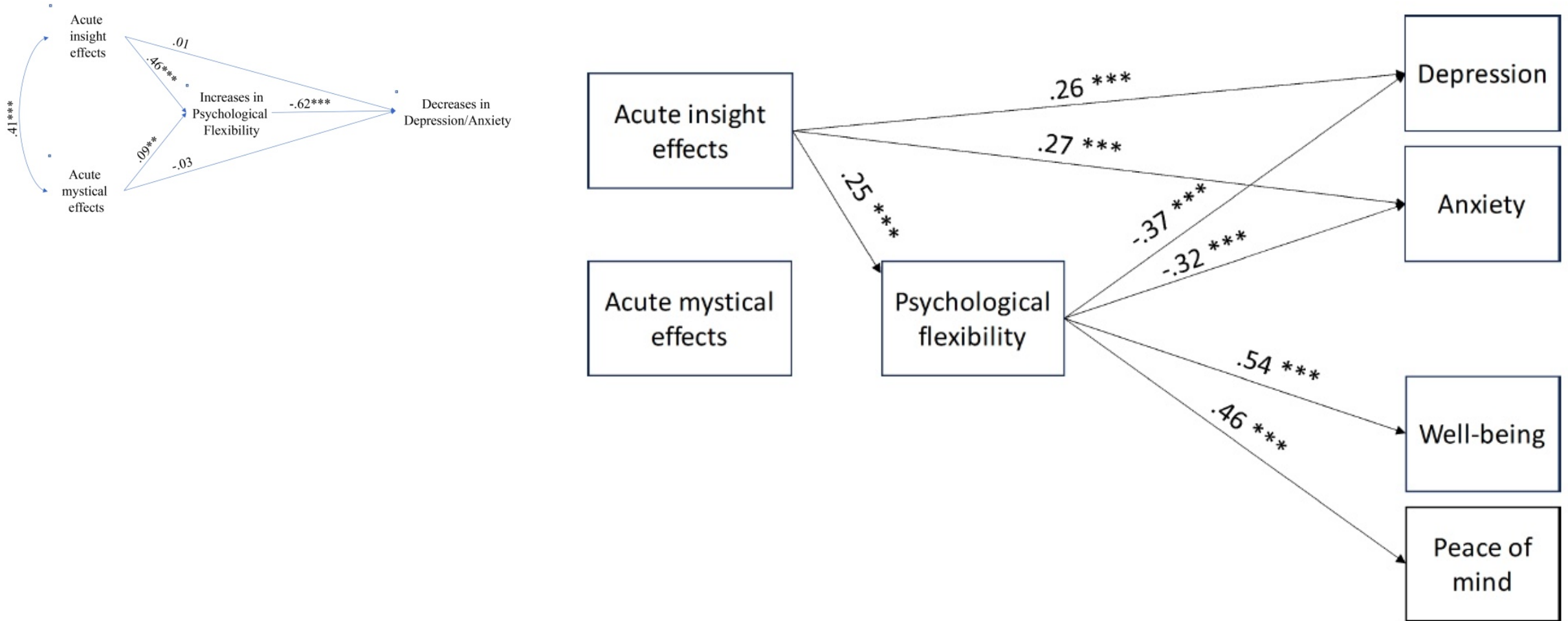
Kervadec et al Alcohol alcohol 2024



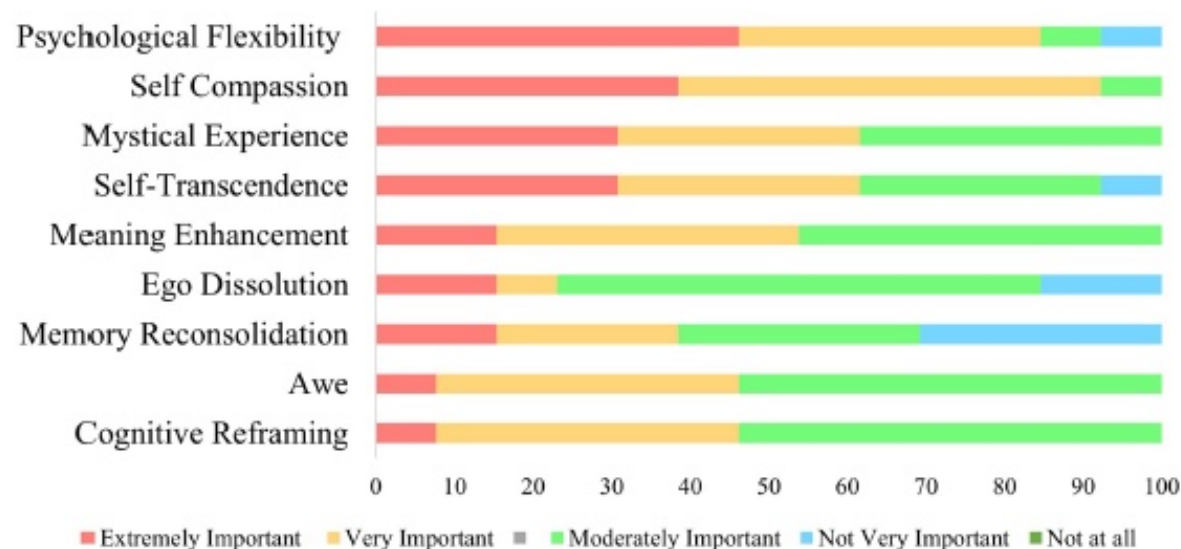
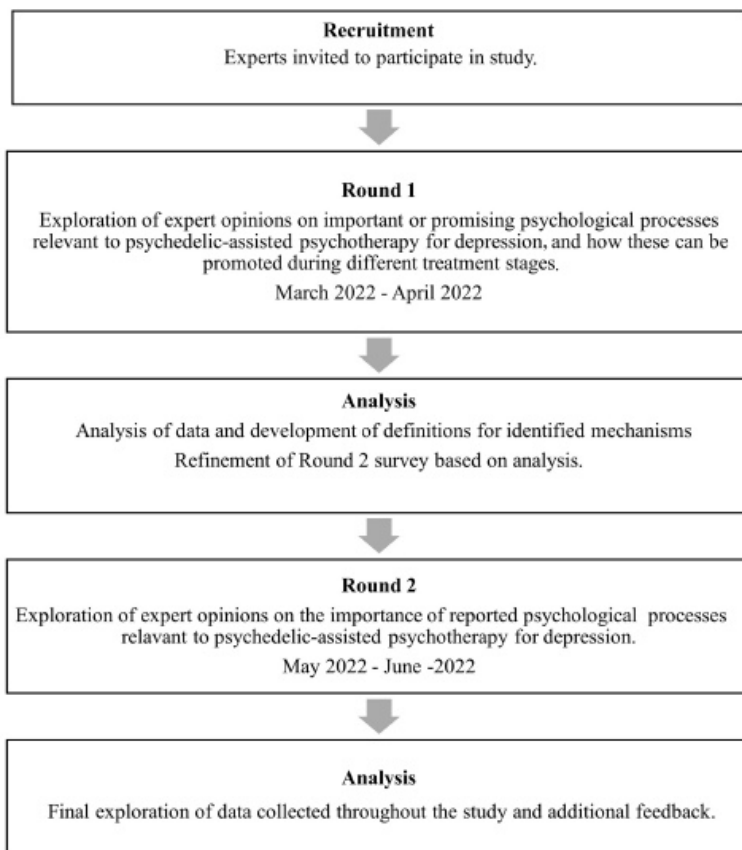
Facteurs influençant la flexibilité psychologique



Facteurs impactant la flexibilité psychologique



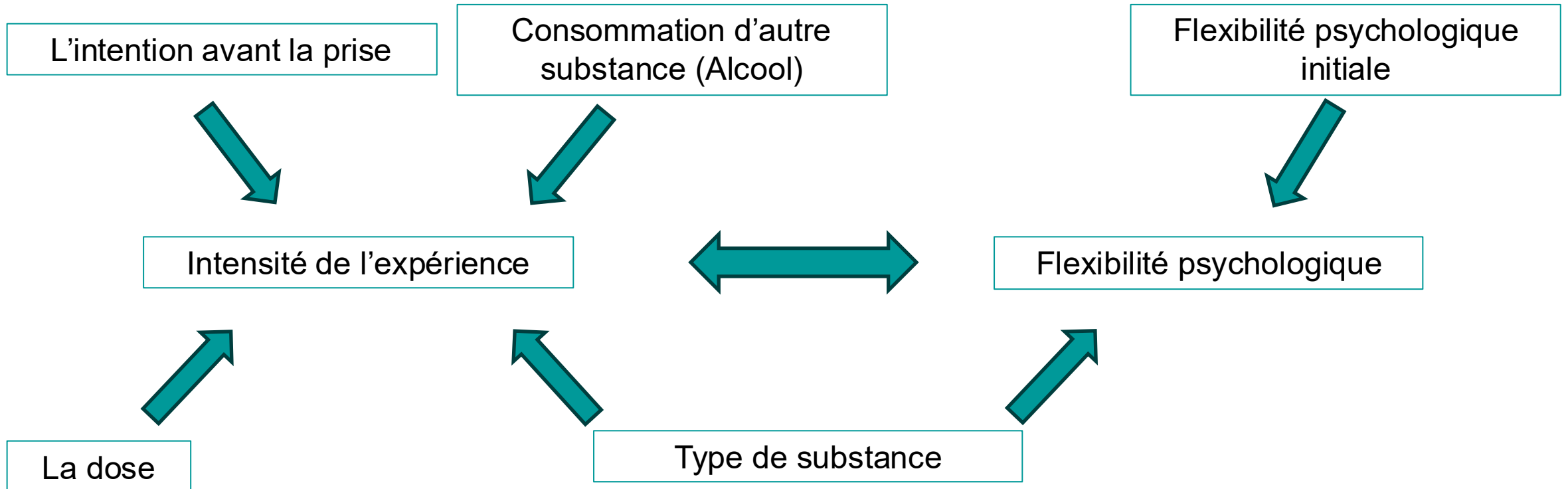
Intérêt thérapeutique de la flexibilité psychologique



Mechanism	Preparation	Dosing	Integration
Psychological flexibility	<ul style="list-style-type: none"> Identify clearly defined treatment goals that are collaboratively developed between therapist and participant. Conceptualize treatment objectives using 'healing' language, instead of 'curative' language. Introduce ACT concepts (e.g., the hexaflex) and strategies. Practice mindfulness and acceptance of challenging emotions 	<ul style="list-style-type: none"> Limit engaging in direct intervention. Be aware of avoidance behaviors. Provide gentle encouragement to promote acceptance and openness to experience. Encourage relaxation techniques to promote present moment awareness. Note areas where psychological flexibility occurs (to discuss in integration) 	<ul style="list-style-type: none"> Explore 'values' themes which may have occurred during dosing and integrate these into the participants life. Discuss new perspectives of the self that may have emerged during dosing. Discuss new behaviors that align with functional changes in 'values.' Include defusion and acceptance to promote openness and flexibility. Promote regular mindfulness practice

Conclusion

- Il y a une association entre l'intensité de l'expérience psychédélique et l'efficacité clinique variant en fonction
 - ✓ De l'indication
 - ✓ Du design des études



Merci beaucoup pour votre attention



- Merci à l'équipe PSYCOMADD:
 - ✓ Pr Amine Benyamina
 - ✓ Ammar Amirouche
 - ✓ Lana Strika
 - ✓ Ewen Kervadec
- Merci également à Baptiste Fauvel



- Merci au bureau de la section médecine psychédélique de l'AFPBN