

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des  
troubles dépressifs et des troubles anxieux : une revue  
systématique de littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 20/10/2021 à 15h30  
au Pôle Recherche  
**par Baptiste MIRAMON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Emma COUSU**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Julien HERNOUT**

---

# **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Table des matières

Liste des abréviations .....	1
I. Introduction.....	2
A. Troubles dépressifs .....	3
1. Epidémiologie.....	3
2. Physiopathologie.....	3
3. Critères diagnostiques.....	5
4. Traitements .....	6
B. Troubles anxieux .....	7
1. Epidémiologie.....	7
2. Physiopathologie.....	8
3. Critères diagnostiques.....	8
4. Traitements .....	9
C. Champignons hallucinogènes et substances actives .....	9
1. Psilocybes.....	9
2. Principes actifs .....	16
3. Expérience psychédélique .....	19
4. Autres champignons psychoactifs.....	25
II. Objectifs .....	26
III. Matériels et méthode .....	27
IV. Résultats.....	30
A. Sélection des articles.....	30
B. Psilocybine et troubles dépressifs .....	32
C. Psilocybine et troubles anxieux .....	48
V. Discussion .....	54
A. Limites et biais.....	55
B. Hypothèses concernant les mécanismes d'action .....	56
1. Psilocybine et traits de personnalité.....	56
2. Psilocybine et biais cognitifs dans l'épisode dépressif caractérisé.....	57
3. Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique .....	61
C. Acceptabilité de la psilocybine par la population usagère de services de santé mentale .....	61
D. Psychothérapie assistée par psychédéliques.....	62
E. Recommandations posologiques.....	63

F.	Psilocybine et risque de mésusage .....	64
G.	Psilocybine et pathologies de santé mentale.....	64
H.	Avantages de la psilocybine comparés aux traitements de référence .....	65
I.	Inconvénients de la psilocybine comparés aux traitements de référence .....	66
VI.	Conclusion.....	67
	Bibliographie.....	69
	Annexe .....	81

## Liste des abréviations

5D-ASC : *5-Dimension Altered States of Consciousness*

BDI : *Beck Depression Inventory*

BEAQ : *Brief Experiential Avoidance Questionnaire*

BOLD : *Blood Oxygen-Dependant Level*

BPRS : *Brief Psychiatric Rating Scale*

CBF : *Cerebral Blood Flow*

C-SSRS : *Columbia Suicide Rating Scale*

DED : *Dread of Ego Dissolution*

DEER-T : *Dynamic Emotional Expression Recognition Task*

EBI : *Emotional Breakthrough Inventory*

ECT : *Electroconvulsivothérapie*

EMC : *Etat Modifié de Conscience*

FDA : *Food and Drug Administration*

FS : *Flourishing Scale*

HAM-A : *Hamilton Anxiety Rating Scale*

HAM-D : *Hamilton Depression Rating Scale*

HRS : *Hallucinogen Rating Scale*

ISRS : *Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine*

LEIS : *Laukes Emotional Intensity Scale*

LoM : *Loss of Meaning*

LAP-R : *Revised Life Attitude Profile*

LOT-R : *Revised Life Orientation Test*

MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

MEQ : *Mystical Experience Questionnaire*

MQOL : *McGill Quality of Life Questionnaire*

NEO-PI-R : *Revised NEO Personality Inventory*

OBN : *Oceanic Boundlessness*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

PLT : *Purpose in Life Test*

POFLE : *Predictive Of Future Life Events task*

POMS : *Profile Of Mood States*

PRSexDQ : *Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire*

PS : *Phobie Spécifique*

QIDS : *Quick Inventory of Depressive Symptomatology*

RSFC : *Resting-State Functionnal Connectivity*

rTMS : *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*

SHAPS : *Snaith Hamilton Anhedonia Pleasure Scale*

SI : *Suicidal Ideation*

SIDAS : *Suicidal Ideation Attributes Scale*

STAI : *Stait-Trait Anxiety Inventory*

TAG : *Trouble Anxieux Généralisé*

TAS : *Trouble Anxiété Sociale*

TCC : *Thérapie cognitivo-comportementale*

TOC : *Trouble Obsessionnel Compulsif*

TP : *Trouble Panique avec ou sans agoraphobie*

TSPT : *Trouble stress post-traumatique*

WSAS : *Work and Social Adjustment Scale*

WEMWS : *Warwick Edinburgh Mental Wellbeing Scale*

YBOCS : *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

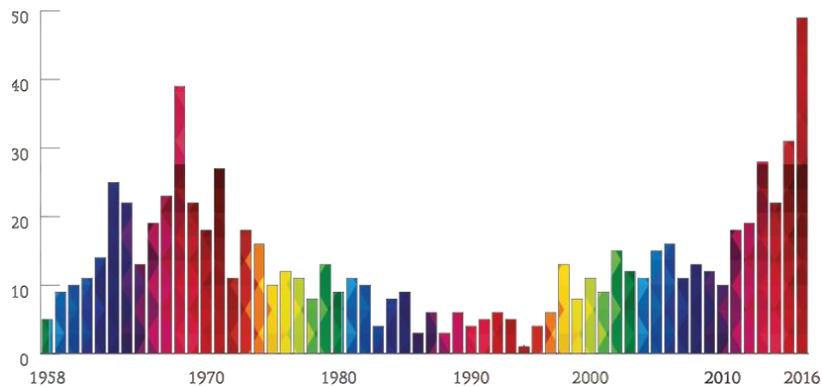
## I. Introduction

Les troubles dépressifs et les troubles anxieux sont des pathologies de santé mentale qui touchent une grande proportion de la population mondiale et sont à l'origine d'un handicap certain pouvant aller, à l'extrême, jusqu'au suicide.

Ces pathologies sont la cible de traitements qui, comme tout traitement, présentent des effets indésirables pour certains non négligeables et susceptibles de diminuer la qualité et/ou la durée de vie des patients qui les prennent ou de mener à une mauvaise observance thérapeutique. D'autres traitements encore souffrent d'un manque d'accessibilité important.

Les substances psychédéliques ont été étudiées comme potentiels traitements de ces troubles. Ces recherches ont subi un arrêt brutal durant les années 1970, aux Etats-Unis puis dans la majorité des pays du monde.

On observe depuis le début des années 2000 un regain d'intérêt de la communauté scientifique pour ces substances abandonnées, qui s'accompagne d'une remise en question des législations en vigueur et d'un assouplissement de ces dernières. Ce phénomène est appelé « renaissance psychédélique » (Figure 1).



**Figure 1. Nombre d'articles scientifiques publiés à propos de la psilocybine. Données issues d'une recherche Pubmed. Adapté de la Beckley Foundation (1)**

## A. Troubles dépressifs

### 1. Epidémiologie

La dépression est d'après l'OMS le premier facteur de morbidité et d'incapacité sur le plan mondial (2). On estimait en 2017 que plus de 264 millions de personnes dans le monde étaient atteintes d'un épisode dépressif caractérisé, soit environ 3,52 % de la population mondiale (3).

En France, cette prévalence est plus élevée encore, car en 2017, près de 10 % de la population française entre 18 et 75 ans présentait les critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé (4).

Au niveau mondial comme au niveau français, on remarque que les femmes sont presque deux fois plus touchées que les hommes (3,4).

### 2. Physiopathologie

#### a) *Hypothèse monoaminergique*

Une des premières hypothèses pour tenter d'expliquer la physiopathologie de la dépression repose sur un déséquilibre synaptique en monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine). Il est alors considéré que la sérotonine

agit comme régulateur sur les taux de noradrénaline et de dopamine et que, lorsque sa concentration diminue, celle de la noradrénaline et de la dopamine diminue également, engendrant la symptomatologie dépressive. C'est le postulat à partir duquel les traitements antidépresseurs ont été pensés par les laboratoires pharmaceutiques.

Cependant, cette hypothèse se heurte à de nombreuses limites la rendant insuffisante pour expliquer l'ensemble de la physiopathologie de l'épisode dépressif caractérisé (5).

#### *b) Interaction gène-environnement*

Il semble également que les troubles dépressifs soient une pathologie familiale et que cette composante héréditaire trouve son explication dans un terrain génétique particulier. La région promotrice 5-HTTLPR liée au transporteur de la sérotonine, lorsqu'elle est atteinte par une modification allélique, pourrait représenter d'après certains auteurs un facteur de fragilité individuelle vis-à-vis de l'épisode dépressif caractérisé. Cependant, les résultats sont divergents à ce sujet et la pathologie dépressive se montre résistante à toute identification génétique robuste (6–8).

A cette composante génétique s'ajoute une composante environnementale non négligeable. Il a été prouvé que des événements de vie stressants, qu'ils aient eu lieu dans l'enfance ou plus tard dans la vie de l'individu, tels que abus sexuels ou autres psychotraumatismes, des difficultés interpersonnelles, un étayage social peu important, des conflits de couple, ou encore un divorce, sont autant de facteurs de risque de déclarer un épisode dépressif caractérisé (9,10).

Les abus de substance, particulièrement l'alcool, peuvent également être de puissants facteurs dépressogènes (11).

### *c) Hypothèse inflammatoire*

D'autres travaux émettent l'hypothèse d'une implication de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien dans la physiopathologie des troubles dépressifs.

Une hypersécrétion de corticolibérine par l'hypothalamus pourrait être impliquée dans les symptômes cognitifs (12).

La piste du rôle potentiel des cytokines est également explorée. En effet, il semblerait que des anomalies dans les concentrations sériques de certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , surreprésentées chez les patients souffrant de dépression en comparaison avec les sujets sains, pourraient être à l'origine des troubles (13).

### 3. Critères diagnostiques

Le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé est clinique et il convient d'éloigner toute cause somatique. La symptomatologie comporte une humeur triste, une anhédonie, un ralentissement psychomoteur, une aboulie, une asthénie, des troubles des conduites instinctuelles et des idées suicidaires.

La HAS recommande d'utiliser les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5 pour diagnostiquer l'épisode dépressif caractérisé et pour en apprécier la sévérité.

Il existe également différentes échelles qui ne suffisent pas à poser le diagnostic mais qui peuvent être utiles pour juger de la sévérité de l'épisode en cours et afin de servir de valeur de référence pour le suivi. Dans cette thèse, la *GRID-*

*Hamilton Depression Rating Scale* (GRID-HAMD) et la *Quick Inventory of Depressive Symptoms* (QIDS-SR16) seront les plus utilisées (14–19).

#### 4. Traitements

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est une technique de psychothérapie qui consiste à apprendre au patient à lutter contre ses cognitions négatives afin de lui permettre de changer ses habitudes contre-productives. Elle s'est montrée efficace dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés et elle en est le traitement de première intention (20).

Il est parfois nécessaire de compléter le travail psychothérapeutique par la prescription de traitements antidépresseurs qui agissent sur la concentration synaptique de certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline ou encore la dopamine. Cependant, leur efficacité n'a été prouvée comme significative que dans les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère (21).

Ces médicaments mettent plusieurs semaines avant de faire effet et peuvent être à l'origine d'effets indésirables tels que les troubles de la libido ou de la sexualité (22), une levée d'inhibition à l'origine d'une augmentation du risque suicidaire (23), une perturbation de l'équilibre glycémique pouvant causer une prise de poids (24), une akathisie (25) ou encore un risque de virage maniaque ou hypomaniaque (26).

En cas d'inefficacité de deux traitements antidépresseurs de mécanisme d'action différent bien conduits en terme de posologie et de durée, la dépression est qualifiée de résistante (27).

Il est alors possible d'envisager d'autres stratégies médicamenteuses comme l'emploi d'antidépresseurs tricycliques qui peuvent être à l'origine, via leur action atropinique, de nombreux effets secondaires (28).

Une autre alternative médicamenteuse repose sur l'administration d'inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Ces traitements antidépresseurs entraînent cependant de nombreux effets indésirables, notamment tensionnels, et sont sujets à de multiples contre-indications médicamenteuses (29).

Les traitements de dernière ligne comprennent la *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) et l'électroconvulsivothérapie (ECT). L'ECT serait plus efficace que la rTMS mais est également à l'origine de plus d'effets secondaires (30). De plus, ces traitements souffrent d'un manque d'accessibilité.

Un nouveau traitement de la dépression résistante est arrivé dernièrement sur le marché. Il s'agit de la eskétamine par voie nasale, qui serait à l'origine d'un effet antidépresseur rapide mais peu durable dans le temps (31).

## B. Troubles anxieux

### 1. Epidémiologie

Les troubles anxieux seraient les pathologies psychiatriques les plus représentées à l'échelle mondiale avec une prévalence vie entière qui pourrait atteindre 28 % (32).

Ces troubles sont volontiers comorbides des troubles dépressifs (33) et comme ces derniers touchent plus les femmes que les hommes (34).

## 2. Physiopathologie

Comme les troubles dépressifs et plus globalement les troubles psychiatriques, les troubles anxieux résultent d'une interaction entre facteurs génétiques, psychologiques et environnementaux.

Le siège dédié au traitement des stimuli émotionnels comprenant l'anxiété est le système limbique, en particulier l'amygdale. Le circuit de la peur et de l'anxiété implique des neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine et la cholécystokinine (34).

D'après le modèle des *internalizing disorders* (pathologies de l'internalisation), les troubles dépressifs et anxieux présentent des caractéristiques et des facteurs de risques communs ce qui permettrait de les considérer selon un aspect dimensionnel et non catégoriel et d'expliquer en partie leur réponse aux mêmes traitements. Ces troubles présenteraient, sur le tableau clinique, des manifestations de l'ordre du retrait, de l'isolement social et de la faible estime de soi pouvant aller jusqu'au geste suicidaire (35).

## 3. Critères diagnostiques

Le diagnostic est là aussi clinique et il convient d'éloigner toute cause somatique.

Les critères diagnostiques du DSM-5 permettent de diagnostiquer le trouble anxieux et d'en caractériser la nature, à savoir trouble anxieux généralisé (TAG), trouble anxiété sociale (TAS), trouble de stress post-traumatique (TSPT), trouble panique avec ou sans agoraphobie (TP), phobie spécifique (PS), agoraphobie, trouble anxiété de séparation. Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), anciennement classés dans les troubles anxieux, ne font plus

partie des troubles anxieux du DSM-5 mais leur traitement médicamenteux de référence reste les antidépresseurs.

#### 4. Traitements

Il existe des similarités entre le traitement des troubles dépressifs et celui des troubles anxieux.

En effet, le traitement de première intention repose sur de la psychothérapie, principalement cognitivo-comportementale, qui pourra être associée, en cas d'échec ou de trouble trop sévère à une prise médicamenteuse (36).

Parmi les traitements médicamenteux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les plus utilisés dans les troubles anxieux. La réponse thérapeutique peut mettre 4 à 6 semaines avant d'apparaître (36).

Enfin, à visée plus symptomatique, il est possible de s'appuyer sur les traitements anxiolytiques communément représentés par certains anti-histaminiques, les benzodiazépines ou encore les bêta-bloquants. Des précautions doivent être prises en lien avec les effets cardiaques des bêta-bloquants et le risque de dépendance que présentent les benzodiazépines (36).

### C. Champignons hallucinogènes et substances actives

#### 1. Psilocybes

##### a) Généralités

Psilocybe désigne un genre regroupant un ensemble de champignons Basidiomycètes et saprophytes de la famille des Strophariaceae et de l'ordre des Agaricales.

Une des spécificités de ce genre est de produire de la psilocine et de la psilocybine, molécules aux propriétés hallucinogènes.

On en dénombre environ 150 espèces, dont de nouvelles sont régulièrement découvertes (37). Il existe par ailleurs d'autres espèces de champignons que les psilocybes qui produisent de la psilocybine tels certaines espèces des genres *Panaeolus* ou encore *Copelandia* (38).

On les retrouve sur une majeure partie du globe, autant dans des régions au climat très sec (39) qu'en Alaska (40).

Ils se reconnaissent à leur chapeau le plus souvent en forme de clochette de diamètre variable en fonction des espèces (Figure 2). Leur hauteur est, elle aussi, variable selon les espèces, variant entre 5 et 15 cm. Ce sont des champignons grégaires, ce qui signifie qu'ils poussent en groupes.

La psilocine et la psilocybine qu'ils contiennent sont des substances dites psychédéliques, terme d'étymologie grecque signifiant « qui révèle l'âme ».



**Figure 2. Psilocybe semilanceata**

*b) Utilisation par l'Homme*

D'après l'ethnomycologue Giorgio Samiorini, l'utilisation des champignons hallucinogènes par l'Homme remonte à la période Néolithique. En effet, des peintures rupestres représentant des personnages chimériques mis en scène avec des champignons datant de 4500 à 7000 av. J-C. furent découvertes à Tassili n'Ajjer dans la région du Sahara (41) (Figure 3).



**Figure 3. Chaman de Tassili**

En Europe, les plus anciennes représentations faisant suggérer l'utilisation de champignons par l'Homme furent retrouvées en Espagne sur le site de Selva Pascuala et dateraient de 4000 à 6000 av. J.-C (42) (Figure 4).



**Figure 4. Peintures rupestres de Selva Pascuala**

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que sur la gravure sur marbre appelée « L'Exaltation de la Fleur », les objets que s'échangent Demeter et Perséphone pourraient être des psilocybes (43) (Figure 5).



**Figure 5. Exaltation de la Fleur**

Cependant, il est possible que notre interprétation soit erronée notamment à cause de la subjectivité de ces représentations et des dégradations subies par le temps. Il paraît alors nécessaire de considérer ces représentations avec précaution.

En revanche, s'il est une région du monde où l'utilisation ancestrale des psilocybes à des fins religieuses ne fait aucun doute, c'est la Mésopotamie.

Des figurines de pierre datant du premier millénaire avant J.-C. représentant des figures anthropomorphes et zoomorphes couronnées de capuchons semblables à ceux des psilocybes ont été retrouvées dans divers endroits du continent méso-américain principalement au Guatemala et au Mexique et semblent être les témoins de l'usage traditionnel de ces derniers par les populations de ces régions (44) (Figure 6).



**Figure 6. Poteries anthropomorphes et zoomorphes**

Francisco Hernandez, médecin espagnol, fut le premier européen à documenter l'usage rituel par les aztèques des champignons sacrés dans son ouvrage *De*

*historia plantarum Novae Hispaniae*. Teonanacatl, le nom qui leur est consacré signifie en langue aztèque « Chair des Dieux » (45).

Les psilocybes étaient consommés par des personnages apparentés à des chamans afin de provoquer une transe hallucinatoire appelée « velada », dans le but de prédire l'avenir ou encore de diagnostiquer et de traiter certaines pathologies. L'Inquisition espagnole attribua un caractère démoniaque à ces rites et en interdit l'usage, faisant tomber dans l'oubli, en Europe, cette consommation ancestrale (46).

*c) Redécouverte en Occident*

Avant la Seconde Guerre Mondiale, certains médecins et anthropologues faisaient état de la poursuite d'une consommation rituelle de champignons hallucinogènes au Mexique (47–49).

Mais c'est Robert Gordon Wasson et son épouse Valentina, fondateurs de l'ethnomycologie, qui permirent au monde entier de connaître l'existence des psilocybes. Ils devinrent les premiers occidentaux à prendre part à une velada menée par la chamane mazatèque Maria Sabina (50).

*« Nous parlons là d'un sujet pour lequel le vocabulaire de toutes les langues européennes s'avère singulièrement lacunaire puisqu'il ne possède pas de mots adéquats pouvant dépeindre l'état dans lequel on se trouve lorsqu'on est*

*« champignonné » »*

*Robert Gordon Wasson*

Nous devons à Roger Heim, mycologue émérite de son temps, la première publication scientifique traitant des champignons à psilocybine (51).

C'est ce dernier qui envoya en 1957 des spécimens de *Psilocybe mexicana* à Albert Hofmann, chimiste suisse travaillant au sein des laboratoires Sandoz et connu pour avoir découvert le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), afin d'en identifier les principes psychoactifs. Début 1958, il isola ainsi deux molécules dérivées des tryptamines : la psilocine et sa prodrogue la psilocybine (52).

Nous devons la première expérimentation clinique de la psilocybine produite par les laboratoires Sandoz à Jean Delay, psychiatre et neurologue exerçant à Sainte-Anne, qui cosigna de 1958 à 1963 huit publications scientifiques sur la psilocybine (53–60) et inspira deux de ses élèves qui rédigèrent chacun une thèse explorant les protocoles utilisant la psilocybine mis en place au sein de son service (61,62).

#### *d) Prohibition et renaissance psychédélique*

Les États-Unis furent les premiers à légiférer sur la question des drogues hallucinogènes. La psilocybine et la psilocine firent leur entrée en 1970 sur l'Annexe 1 du Controlled Substances Act et devinrent alors illégales à produire ou à consommer (63). De nombreux pays du monde, ainsi que l'Organisation des Nations Unies (ONU), leur emboîtèrent le pas, sonnant le glas de la recherche médicale sur les substances psychédéliques.

Après une trentaine d'années au point mort, ce champ de recherche connaît un renouveau depuis les années 2000. La psilocybine est étudiée dans des domaines tels que l'addictologie, et plus précisément l'addiction à l'alcool, à la cocaïne et au tabac (64–66), les troubles obsessionnels compulsifs (67) ainsi que le traitement des épisodes dépressifs caractérisés, des dépressions

résistantes (14–17,68–74) et des troubles anxieux plus spécifiquement chez des patients atteints de pathologies cancéreuses (18,19,75–77).

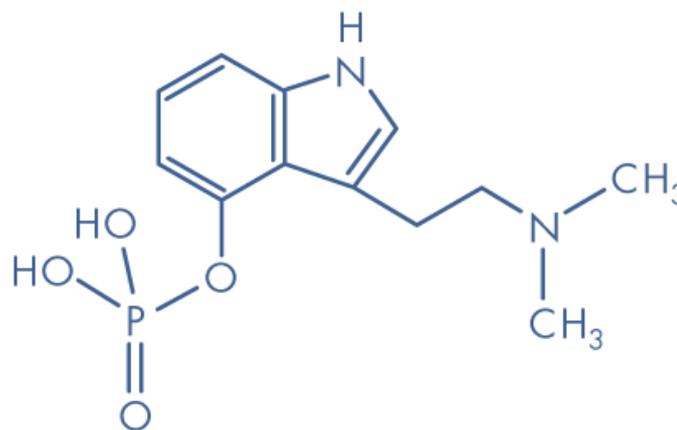
Des indications non psychiatriques sont également explorées avec notamment le domaine des douleurs chroniques (78) ou encore le syndrome du membre fantôme (79).

## 2. Principes actifs

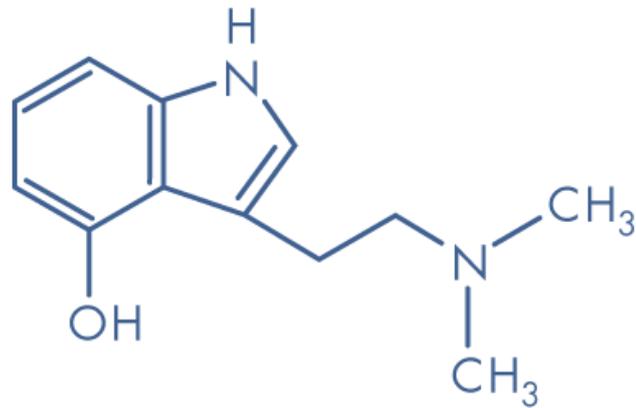
### a) Aspect chimique

Les Psilocybes contiennent différents alcaloïdes, dont la psilocine, qui est la molécule pharmacologiquement active, et la psilocybine, sa prodrogue. Elles sont toutes deux présentes dans les champignons du genre Psilocybe bien que la psilocybine le soit dans des quantités supérieures (52).

La psilocine est la forme déphosphorylée de la psilocybine (80) (Figure 7-8).



**Figure 7. Molécule de psilocybine** (4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine, 4-PO-DMT)



**Figure 8. Molécule de psilocine** (4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine, 4-HO-DMT)

Outre ces molécules, les psilocybes contiennent d'autres alcaloïdes. La béocystine est naturellement présente dans des concentrations moindres. Sa structure chimique est proche de celle de la psilocybine et elle posséderait un effet psychoactif dont la pharmacologie est peu connue. La norpsilocine serait un produit du métabolisme de la béocystine. Une étude chez la souris conclut à une molécule plus potente que la psilocine mais incapable de passer la barrière hémato-encéphalique et donc d'exercer ses effets (81). Enfin, la norbéocystine et l'aeruginascine sont d'autres alcaloïdes isolés dans les Psilocybes, dont les effets sont à ce jour inconnus (82).

Plus récemment encore ont été isolées des bêta-carbolines. Ces molécules possèdent une action inhibitrice de la monoamine oxydase, dont on connaît déjà les propriétés antidépressives, et pourraient permettre de potentialiser l'action des différents alcaloïdes présents dans les Psilocybes et notamment celle de la psilocine (83).

## *b) Aspects pharmacologiques*

Concernant la pharmacocinétique, la biodisponibilité orale de la psilocybine est d'environ 50 % (84). L'absorption a lieu dans le jéjunum et le colon et la déphosphorylation qui transformera la psilocybine en psilocine se déroule dans le foie. Les effets débutent entre 10 et 40 min après l'ingestion et durent entre 2 à 6 h (85).

La demi-vie de la psilocine est d'environ 3 h (86). Elle subira ensuite une glucuroconjugaison hépatique pour former des métabolites éliminés dans les urines (87). La faible proportion de psilocine libre excrétée par les reins laissent supposer qu'une réduction de posologie chez des patients insuffisants rénaux ne serait pas nécessaire (88).

Concernant la pharmacodynamie, la psilocine est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques ayant une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, et tout particulièrement pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui laisse supposer que la majeure partie de son action est médiée via ce récepteur. Contrairement au LSD, elle ne présente aucune affinité pour les récepteurs dopaminergiques (89).

Les récepteurs sérotoninergiques ont des rôles multiples et sont notamment impliqués dans l'anxiété, la régulation émotionnelle, l'appétit, la mémoire, l'apprentissage ou encore la cognition.

Ils sont par ailleurs les cibles privilégiées des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et sont donc des cibles clés dans la physiopathologie des troubles dépressifs et des troubles anxieux (90).

### 3. Expérience psychédélique

L'expérience psychédélique est un Etat Modifié de Conscience (EMC). Cet état n'est pas propre à la psilocybine et peut être retrouvé lors de rêves, de consommation d'autres substances, de pathologies mentales ou neurologiques ou être induit volontairement par des pratiques comme l'hypnose ou le yoga (91,92). Il peut être évalué à l'aide d'échelles telle que l'Altered States of Consciousness Rating Scale (93), laquelle explore plusieurs dimensions de cette expérience.

Le facteur principal déterminant l'ensemble des effets rapportés ci-dessous est le dosage (94).

Il faut garder à l'esprit que les manifestations de l'expérience psychédélique sont variées, multimodales, très sensibles aux stimuli extérieurs et que les quatre composantes qui vont suivre sont toutes étroitement liées les unes aux autres (94).

#### *a) Composante perceptuelle*

La composante perceptuelle comprend des phénomènes d'illusion, de distorsion, d'hallucinations multimodales simples ou plus complexes, de modification de l'imagerie mentale et d'augmentation de la sensibilité aux stimulus sensitifs.

Les illusions et les distorsions font partie des manifestations les plus fréquentes de l'expérience psychédélique (95) et peuvent s'apparenter à des pulsations, des ondulations des textures, de la macropsie ou encore de la micropsie.

Les hallucinations élémentaires sont multimodales, bien que fréquemment visuelles. Elles correspondent à des formes géométriques pouvant se

rapprocher de formes fractales vivement colorées plus ou moins changeantes (96). Les hallucinations complexes, elles aussi multimodales, font suite classiquement aux hallucinations élémentaires et peuvent prendre la forme de paysages, de personnages, d'animaux ou encore d'entités élaborés et précis (97). Ces deux modalités hallucinatoires sont plus fréquemment décrites les yeux fermés mais peuvent aussi, en fonction de la dose administrée, arriver les yeux ouverts (96).

Les manifestations hallucinatoires prennent plus la forme d'une hallucinose, qui est accessible à la critique, que d'une hallucination vraie (98).

L'imagerie mentale augmente et s'intensifie au cours de l'expérience psychédélique pouvant donner lieu à des visions de scènes surréalistes difficilement descriptibles, phénomène pouvant être recherché à des fins d'augmentation de la créativité (97).

Une intensification de la saturation des couleurs, de la netteté des textures, des contours, de l'intensité de la lumière et du son sont également commune.

Cette sensibilité accrue aux stimulus extérieurs peut donner la sensation de percevoir le monde d'une façon plus « claire », « fraîche » ou « nouvelle » (96,99,100).

Des synesthésies, véritable mélange des sens durant laquelle une perception sensorielle d'une certaine modalité s'accompagne d'une réponse d'une modalité sensorielle différente, ont été rapportées le plus souvent sur un mode audio-visuel (101).

## b) Composante émotionnelle

La composante émotionnelle se caractérise par une intensification du vécu affectif et un accès facilité à des contenus émotionnellement chargés (94). L'expérience psychédélique peut s'accompagner de rires incontrôlés, de ludisme, de sentiment de bonheur voire de béatitude (102). Des sentiments de confiance, d'empathie, de proximité, de tendresse, de pardon, d'acceptation et de connexion envers les autres peuvent également être ressentis (102–106).

Le ressenti émotionnel tel qu'il est vécu lors de la prise d'une substance psychédélique est dans la plupart des cas décrit comme positif lorsque les conditions d'administration sont favorables (102,103), mais il arrive que des émotions négatives s'imposent au sujet (107). Ces émotions prennent le plus souvent la forme d'une anxiété transitoire (108) et leur fréquence d'apparition est augmentée chez les personnes présentant un niveau important de neuroticisme (109).

Ces manifestations négatives sont évoquées par la littérature comme des expériences éprouvantes (*challenging experiences*) et non pas comme des « *bad trips* » (mauvais voyages) car en dépit de leur caractère désagréable sur l'instant, elles peuvent être à l'origine d'une augmentation du bien-être au décours. Le *Challenging Experiences Questionnaire* est une échelle permettant de quantifier ces expériences (110).

Rappelons une fois encore que ces manifestations sont en partie corrélées au contexte entourant la prise de produit. Ainsi, un environnement sécurisé et adapté semble réduire la fréquence des expériences éprouvantes (94).

### *c) Composante cognitive*

Le flux habituel de la pensée est perturbé lors de la prise d'une substance psychédélique, cela se reflétant sur des déficits de la mémoire de travail et de l'attention dirigée. Plus le sujet est expérimenté avec le produit administré, plus ces manifestations ont tendance à s'atténuer (94).

L'expérience psychédélique semble amplifier certains processus cognitifs associés à la créativité comme la pensée divergente (111), l'utilisation d'associations de mots ou de schémas de langage inhabituels (112), une augmentation de l'activation sémantique (113), une attribution de sens à des stimuli extérieurs en particulier musicaux (99,114) et le processus primaire de pensée correspondant à une instabilité des images, des combinaisons originales d'événements ou encore au caractère illogique et contradictoire que prennent certaines actions, sentiments ou pensées (115).

Cette flexibilité cognitive et un optimisme peuvent persister jusqu'à 2 semaines suivant la prise de substance psychédélique (116), et des capacités créatives à résoudre des problèmes et une ouverture d'esprit accrue ont été mises en évidence au long cours après une prise unique de psychédélique (117,118).

### *d) Composante liée à l'égo*

Depuis le début des études scientifiques en lien avec les substances psychédéliques, des modifications de l'égo ont été observées (119). La dissolution de l'égo est le terme qui leur est aujourd'hui consacré et correspond à une diminution du ressenti subjectif du vécu personnel du sujet. Ainsi, la frontière entre sujet et objet s'amenuise (94).

Ces modifications sont dose-dépendantes et évoluent dans un spectre allant de modifications subtiles de l'égo à des expériences plus intenses (120).

Les expériences légères sont qualifiées d'assouplissement de l'égo lors desquelles les schémas de pensées et de comportement du sujet sont mieux perçus par ce dernier (94). A des doses plus conséquentes, une dissolution plus complète de l'égo peut survenir et se caractérise par une disparition des frontières entre le sujet et le monde (121). Peuvent alors être ressentis des sentiments de perte de notion de soi ou de sa propre identité et d'unité avec l'univers (122).

Cette composante est elle aussi sensible aux stimuli externes et plus particulièrement à la musique (99).

Il semblerait que les expériences de dissolution de l'égo soient prédictives de la réponse thérapeutique dans la psychothérapie assistée par psychédélique (123).

Toutes les substances psychédéliques ne possèdent pas le même potentiel à induire des expériences de dissolution de l'égo et il semble que la psilocybine en soit particulièrement pourvoyeuse (114).

#### e) *Set, setting et psychothérapie assistée par psychédéliques*

Les expériences psychédéliques sont dose-dépendantes mais le *set and setting* est une composante non négligeable qui viendra influencer à tout moment sur l'expérience.

Ce concept fut popularisé par Timothy Leary, essayiste et psychologue américain, fervent défenseur des substances psychédéliques, qui décrit le *set* comme la préparation individuelle de l'individu à l'expérience, sa personnalité

et son état d'esprit au moment de la prise et le *setting* comme l'ensemble des facteurs environnementaux (lieu où se trouve le sujet ou encore les personnes qui l'accompagnent) entourant la prise (124).

Le *set* et le *setting* ne doivent alors pas être laissés au hasard lors d'une psychothérapie assistée par psychédéliques afin de maximiser les chances d'obtenir une expérience positive et dénuée de risques.

Concernant le *set*, il est recommandé d'exclure les patients présentant des antécédents familiaux ou personnels d'épisode psychotique, de trouble bipolaire (de type 1 ou 2), ceux présentant un trouble psychiatrique quel qu'il soit nécessitant un traitement immédiat et globalement les patients présentant des troubles psychiatriques à moins que l'étude soit destinée à évaluer le potentiel thérapeutique de la substance pour le traitement de ces troubles (125).

Il paraît également important de prévoir des entretiens avant l'administration de la substance psychédélique afin d'expliquer en amont au patient le déroulement des séances, les effets possibles de l'administration de psychédéliques ainsi que pour créer de l'alliance thérapeutique (125).

Concernant le *setting*, il est recommandé que deux psychothérapeutes soient présents afin qu'à aucun moment le patient ne se retrouve seul sous l'emprise de la substance psychédélique. Il leur est demandé d'adopter une attitude bienveillante centrée sur la personne et non directive.

Le lieu où l'administration de la substance s'effectue devrait être chaleureux et confortable, et un effort devrait être fait afin de le rendre le moins « clinique » et « aseptisé » possible, dans le but de limiter au maximum le risque d'épisode d'anxiété pendant la prise (125,126).

Le patient est quant à lui allongé sur un canapé confortable, les yeux bandés et avec un casque diffusant de la musique afin de maximiser les probabilités d'induire une expérience psychédélique la plus intense possible (125) (Figure 9).



**Figure 9. Pièce utilisée pour l'administration de substances psychédéliques au sein de l'hôpital John Hopkins**

#### 4. Autres champignons psychoactifs

Il existe d'autres espèces de champignons qui produisent des molécules aux propriétés psychoactives chez l'homme qui sont distinctes, par leur nature chimique et par les effets provoqués, de la psilocybine.

Les espèces les plus connues sont l'Amanite tue-mouche et l'Amanite panthère. On y retrouve du muscimole et de l'acide iboténique. Ces substances sont des agonistes gabaergiques, et provoquent, outre des hallucinations, une sédation et des troubles moteurs.

## II. Objectifs

Il paraît alors intéressant de considérer des alternatives aux traitements antidépresseurs couramment utilisés pour traiter les troubles dépressifs et les troubles anxieux.

Cette revue de littérature a pour objectif de dresser un état des lieux de la recherche médicale en ce qui concerne l'utilisation de la psilocybine à visée thérapeutique dans les troubles nécessitant l'utilisation d'un traitement antidépresseur en traitement de fond, c'est-à-dire les troubles dépressifs ainsi que les troubles anxieux, et de discuter des potentiels avantages de la psilocybine comparée à ces traitements antidépresseurs.

### III. Matériels et méthode

Une revue de la littérature a été rédigée en utilisant la méthodologie PRISMA (127). La base de données MEDLINE a été explorée selon l'algorithme « psiloc\* AND (depress\* OR anxi\* OR phobi\* OR panic OR obsess\* OR compuls\*) » via le moteur de recherche Pubmed.

Aucun auteur n'a été contacté afin d'obtenir ou de confirmer des résultats. Le protocole de cette revue n'a pas été publié au préalable. Ce travail n'a bénéficié d'aucune aide, financière ou autre. La revue n'a été réalisée que par une personne.

Les articles ont été sélectionnés sans filtre d'ancienneté jusqu'au 21 Juillet 2021.

Les critères d'éligibilité étaient :

Population : Sujets souffrant d'un trouble dépressif ou d'un trouble anxieux, sans limite de sexe ou d'âge.

Intervention : Utilisation à visée thérapeutique de la psilocybine, de la psilocine ou de Psilocybes, associée ou non à de la psychothérapie.

Critère de jugement : Sécurité d'emploi ou efficacité thérapeutique dans la population étudiée.

Design de l'étude : Essai interventionnel, longitudinal et prospectif.

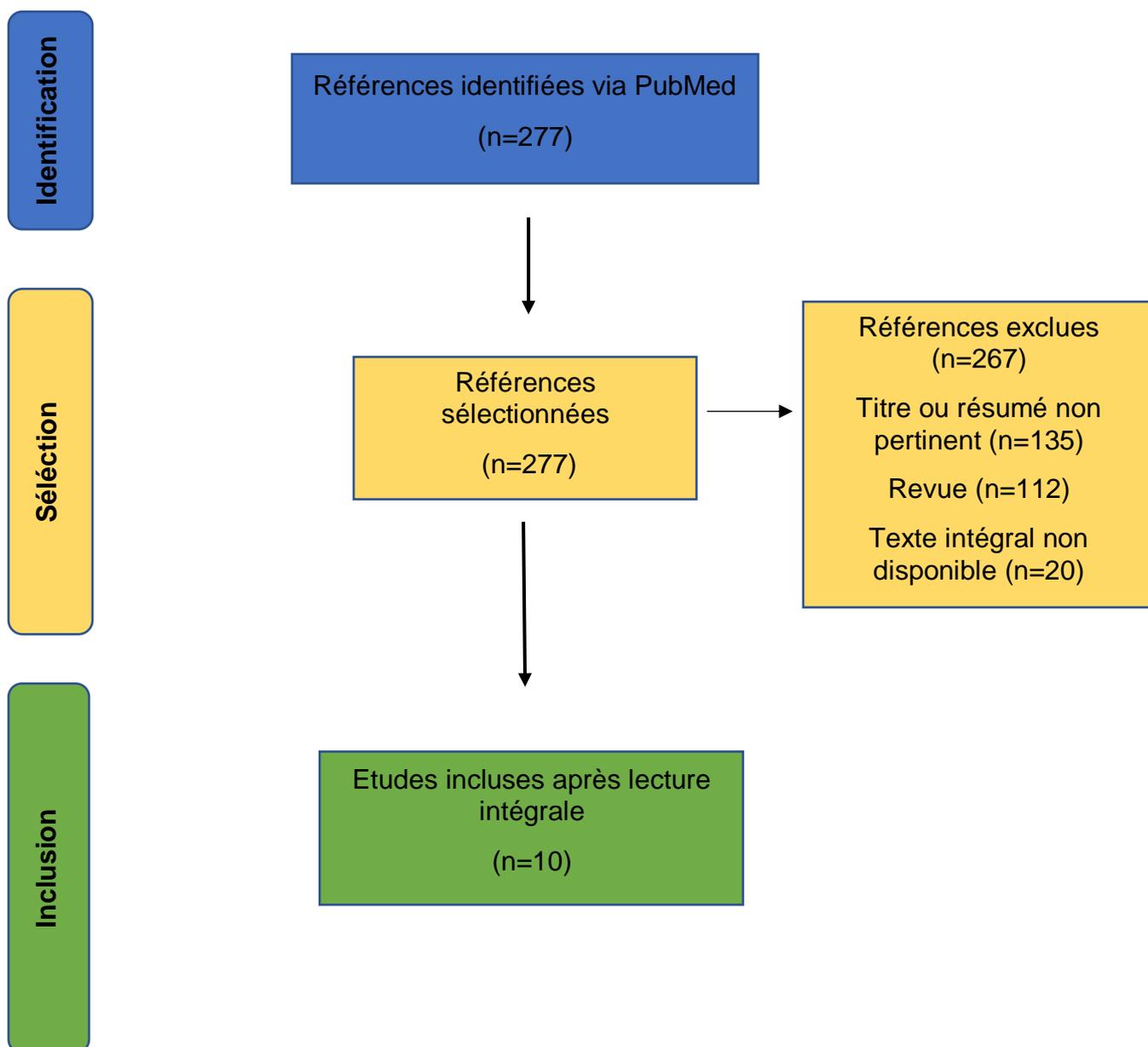
Comparaison à un placebo ou à une substance active non impérative du fait du faible nombre d'études.

Le processus de sélection des articles est présenté en figure 10. Une première sélection était effectuée par la lecture du titre et du résumé. Pendant cette phase, les articles étaient exclus si le titre ou le résumé ne correspondait pas au sujet de la revue (utilisation de substances psychédéliques chez une population non atteinte de troubles psychiatriques, microdosing...), si le résumé était indisponible ou s'il s'agissait d'une revue de littérature. Les articles étaient ensuite lus intégralement et exclus s'ils ne remplissaient pas complètement les critères d'éligibilité.

Les données extraites des articles inclus concernaient l'échantillon recruté (pathologie, nombre de sujets), le protocole à l'étude, l'éventuelle présence d'un groupe contrôle et les résultats principaux.

Les résultats de ces études étaient ensuite résumés afin de permettre une synthèse narrative.

Enfin, chaque item de la liste de contrôle PRISMA a été vérifié et reporté (Annexe 1).



**Figure 10. Diagramme de flux de la revue de la littérature**

## IV. Résultats

### A. Sélection des articles

La recherche dans la base de données de PubMed offrait 277 articles.

267 de ces articles ont été exclus, principalement car le titre ou le résumé ne correspondait pas à l'objet de cette revue : administration de psilocybine chez des volontaires sains, microdosing, modèles animaux, études secondaires, trouble non dépressif et/ou non anxieux, revue de littérature...

Au total, 10 études cliniques évaluant l'efficacité de la psilocybine associée à la psychothérapie dans le cadre du traitement de troubles dépressifs et/ou de troubles anxieux ont été incluses et sont synthétisées dans le tableau 1.

**Tableau 1. Synthèse des études présentées dans cette revue systématique de la littérature et les troubles qu'elles explorent.**

Pathologie Etudes	EDC	TRD	Trouble dysthymique	TAG	Trouble de l'adaptation chronique	Etat de stress aigu	TOC
Carhart-Harris et al., 2016		X					
Carhart-Harris et al., 2018		X					
Davis et al., 2020	X						
Carhart-Harris et al., 2021	X						
Ross et al., 2016	X			X	X		
Ross et al., 2020	X			X	X		
Ross et al., 2021	X			X	X		
Griffiths et al., 2016	X		X	X	X		
Grob et al., 2010				X	X	X	
Moreno et al., 2006							X

## B. Psilocybine et troubles dépressifs

- Carhart-Harris et al., 2016

L'équipe de Robin Carhart-Harris du *London Imperial College* a publié en 2016 une étude ouverte de faisabilité explorant la sécurité d'emploi et le potentiel thérapeutique de la psilocybine chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé résistant aux traitements (17).

Le critère de jugement principal était l'évolution de la sévérité des symptômes dépressifs mesurés par la QIDS-16 qui fut évaluée au moment de l'inclusion, le jour des administrations de psilocybine, puis 1 semaine, 2 semaines, 3 semaines, 5 semaines et 3 mois après la dernière administration de psilocybine.

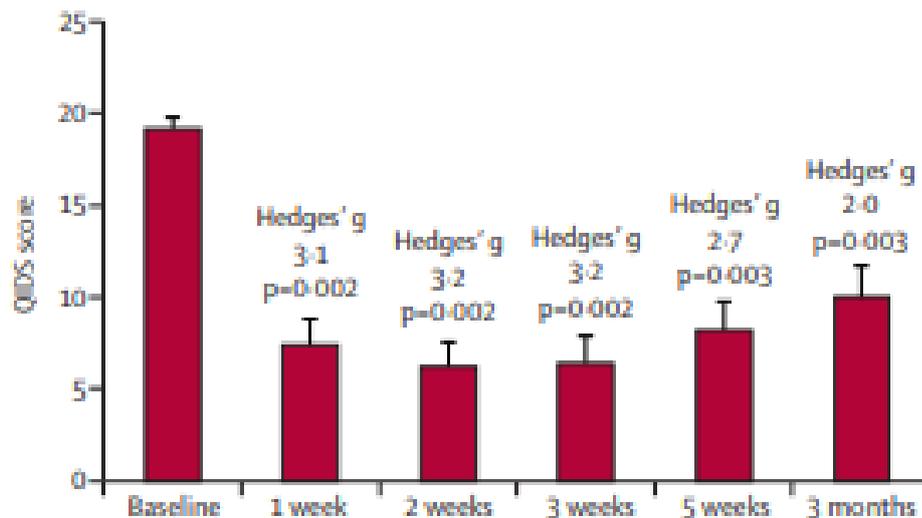
Il était nécessaire pour être inclus de présenter un épisode dépressif caractérisé d'intensité modéré à sévère (au moins 17 items sur la 21-item HAM-D) résistant aux traitements (pas d'amélioration malgré deux antidépresseurs de classes thérapeutiques différentes maintenus pendant au moins 6 semaines). Furent inclus 12 patients dont 6 femmes et 6 hommes.

Le protocole de l'étude prévoyait deux administrations de psilocybine espacées d'une semaine, la première de 10 mg et la seconde de 25 mg. Une prise en charge psychothérapeutique fut assurée tout au long de l'étude.

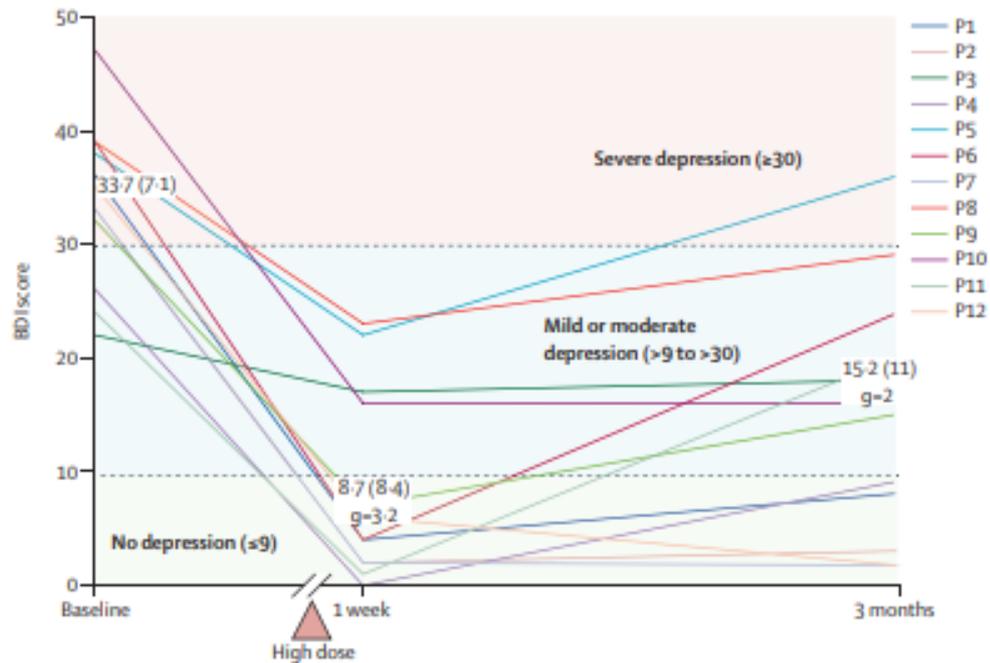
Les effets aigus de la psilocybine furent bien tolérés par l'ensemble des patients inclus et aucun effet indésirable grave ou inattendu ne fut identifié. Les effets secondaires les plus courants furent une anxiété transitoire, une confusion et des céphalées transitoires pouvant perdurer 1 à 2 jours après la prise. Aucun symptôme psychotique au décours de l'expérience ne fut mis en évidence.

Une diminution significative du QIDS fut observée à 1 semaine (-11,8 points comparé à la valeur de référence ; IC 95 % -9,15 à -14,35 ; p=0.002), à un effet maximum à 2 semaines (-12,9 points ; IC 95 % -10,64 à -15,16 ; p=0.002), à 3 semaines (-12,8 points ; IC 95 % -10,64 à 15,16 ; p=0.002), à 5 semaines (-11 points ; IC 95 % -7,7 à -14,2 ; p=0.003) et à 3 mois (-9,2 points ; IC 95 % -5,69 à -12,71 ; p=0.003) (Figure 11).

Huit des 12 patients remplirent les critères pour une rémission clinique (score inférieur ou égal à 9 sur la BDI) à 1 semaine et 7 d'entre eux continuaient, à 3 mois, à remplir les critères pour une réponse clinique (diminution d'au moins 50% du BDI), dont 5 étaient toujours en rémission clinique (Figure 12).



**Figure 11. Evolution du QIDS à l'inclusion puis après l'administration de forte dose de psilocybine.**



**Figure 12. Evolution des trajectoires du BDI pour chaque patient.**

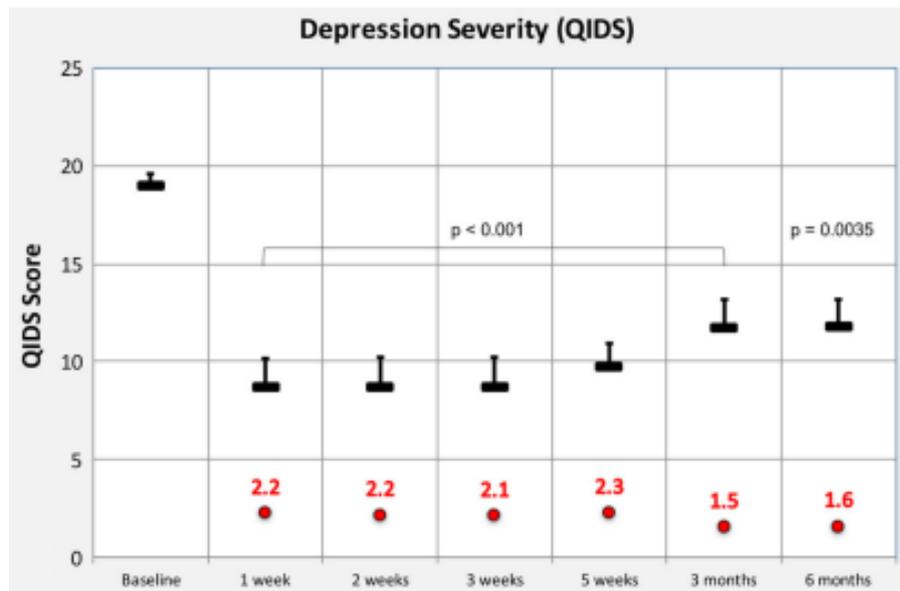
- Carhart-Harris et al., 2018

Ces travaux furent complétés par une seconde étude, incluant au total 20 patients, avec un suivi pendant 6 mois après la 2<sup>ème</sup> prise de psilocybine (16).

Les résultats furent congruents avec ceux précédemment mis en évidence.

Aucun patient n'eut besoin de traitement antidépresseur supplémentaire durant les 5 premières semaines faisant suite à la 2<sup>ème</sup> administration.

Une diminution significative du QIDS par rapport à la valeur de référence fut mise en évidence jusqu'à 6 mois avec une taille d'effet maximale à 5 semaines (-9,2 points ; IC 95 % -11,8 à -6,6 ; t=-7,2 ; p<0.001) (Figure 13).



**Figure 13. Evolution du QIDS et taille d'effet.**

- Davis et al., 2020

Une étude clinique en double bras randomisée fut conduite par l'équipe d'Alan K. Davis au John Hopkins Medical Center à Baltimore en 2020 (14).

L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la psilocybine dans l'épisode dépressif caractérisé, et le critère de jugement principal était la sévérité du syndrome dépressif évaluée par la GRID-HAMD. Les critères de jugement secondaires reposaient sur la BDI-II, la PHQ, la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) et la STAI. La Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) était également relevée à différents moments de l'étude afin d'identifier des situations de risque suicidaire majoré.

27 patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée à sévère d'après le *Structured Clinical Interview for DSM-5* (SCID-5) et la GRID-HAMD furent inclus. Ils ont été randomisés dans deux bras, en cross-over partiel : Traitement Immédiat (15 sujets) et Traitement Différé (12 sujets).

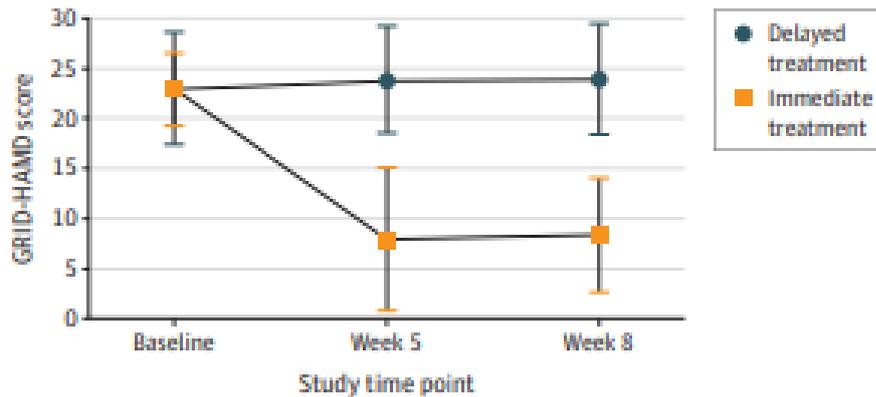
Dans le bras Traitement Immédiat (*Immediate Treatment Condition*), les sujets bénéficiaient d'entretiens de préparation, suivis de deux administrations de psilocybine, respectivement 20 mg/kg et 30 mg/kg, à une semaine d'intervalle. La passation de la GRID-HAMD s'est faite 1 semaine et 4 semaines après la deuxième administration. Dans le bras Traitement Différé (*Delayed Treatment Condition*), la psilocybine était administrée selon un schéma identique, mais après un délai de 8 semaines par rapport au bras Traitement Immédiat. La GRID-HAMD était cotée aux mêmes moments que le premier groupe (liste d'attente), puis de nouveau 1 semaine et 4 semaines après la deuxième administration de psilocybine.

Un suivi psychothérapeutique fut assuré tout au long de l'étude.

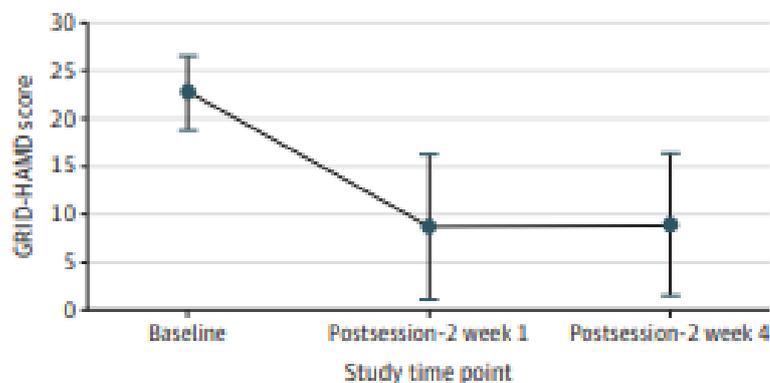
La GRID-HAMD était significativement diminuée 1 semaine et 4 semaines après l'administration de la deuxième dose du groupe Traitement Immédiat comparé aux scores des patients du second groupe n'ayant pas encore reçu de psilocybine (moyenne de 8 contre 23,8 à 1 semaine ;  $d = 2,5$  ; IC 95 % 1,4 à 3,5 ;  $p < 0,001$  ; moyenne de 8,5 contre 23,5 à 4 semaines ;  $d = 2,6$  ; IC 95 % 1,5 à 3,7 ;  $p < 0,001$ ) (Figure 14).

Une baisse significative de la GRID-HAMD était également mise en évidence dans les deux groupes après l'administration de psilocybine. 17 patients à la 1<sup>ère</sup> semaine et à la 4<sup>ème</sup> semaine remplissaient les critères d'une réponse cliniquement significative (réduction de la GRID-HAMD  $\geq 50\%$ ) et 14 patients à la 1<sup>ère</sup> semaine et 13 à la 4<sup>ème</sup> semaine remplissaient les critères d'une rémission clinique (GRID-HAMD  $\leq 7$ ).

Dans les deux groupes confondus, la GRID-HAMD était diminuée de façon significative comparée aux valeurs de référence (moyenne de 22,8) après l'administration de forte posologie de psilocybine à 1 semaine (moyenne de 8,7 ;  $d = 2,3$  ; IC 95 % 1,5 à 3,1 ;  $p < 0,001$ ) et à 4 semaines (moyenne de 8,9 ;  $d = 2,3$  ; IC 95 % 1,5 à 3,1 ;  $p < 0,001$ ) (Figure 15).



**Figure 14. Comparaison des résultats de la GRID-HAMD selon les groupes.**



**Figure 15. Evolution de la GRID-HAMD dans les deux groupes, après administration de psilocybine.**

L'ensemble des critères de jugement secondaires suivirent de façon statistiquement significative la même tendance que la GRID-HAMD. Par ailleurs, la C-SSRS montrait elle aussi une tendance à la baisse pour un risque suicidaire moyen défini comme faible.

- Carhart-Harris et al., 2021

L'étude la plus récente, publiée en 2021, a été menée par l'équipe de R. Carhart-Harris de l'*Imperial College of London* (15).

Cette étude de phase 2, en double aveugle, randomisée et contrôlée, avait pour objectif de comparer l'efficacité thérapeutique de la psilocybine à l'escitalopram (antidépresseur de référence), pour une période de 6 semaines.

Le critère de jugement principal reposait sur la modification du QIDS-SR-16 à 6 semaines. Les critères de jugement secondaires comprenaient la réponse clinique à 6 semaines (diminution QIDS-SR-16  $\geq$  50%), la rémission clinique à 6 semaines (QIDS-SR-16  $\leq$  5), la QIDS-SR-14, les changements à 6 semaines de la BDI, de la HAM-D-17, de la MADRS, de la *Flourishing Scale* (FS), de la STAI, du *Brief Experiential Avoidance Questionnaire* (BEAQ), de la *Work and Social Adjustment Scale* (WSAS), de la *Snaith Hamilton Anhedonia Pleasure Scale* (SHAPS), de la *Warwick Edinburgh Mental Wellbeing Scale* (WEMWS), de la *Suicidal Ideation Attributes Scale* (SIDAS), de la *Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire* (PRSexDQ), de la *Laukes Emotional Intensity Scale* (LEIS) et de la *Emotional Breakthrough Inventory* (EBI).

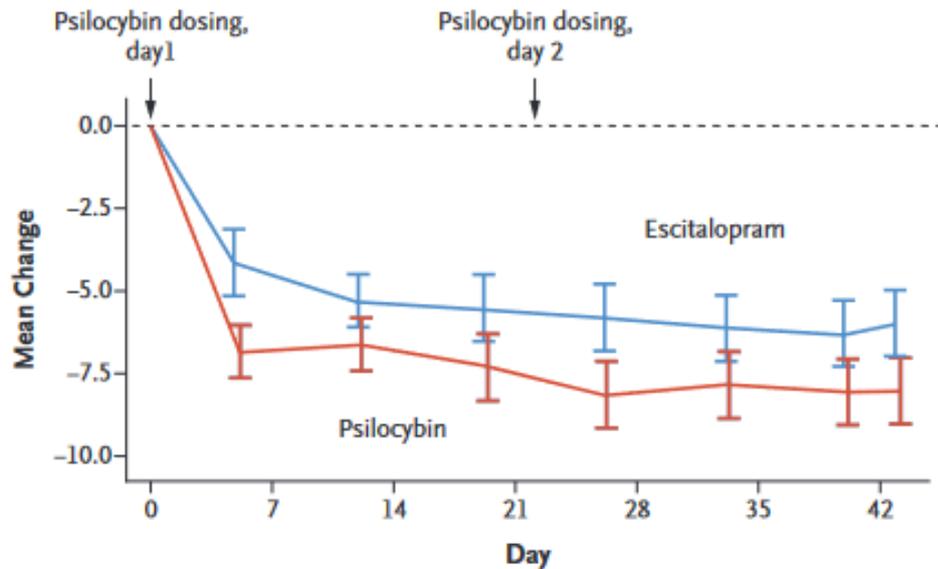
59 patients présentant un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée à sévère défini par un score  $\geq$  17 sur la HAM-D-17 furent inclus et randomisés. Dans le bras psilocybine, 30 sujets reçurent deux administrations de 25 mg de psilocybine ainsi qu'un placebo quotidien durant 6 semaines. Dans le bras escitalopram 29 sujets reçurent une administration quotidienne de 10 mg d'escitalopram pendant 3 semaines, puis de 20 mg pendant 3 autres semaines, ainsi que 2 administrations de psilocybine à posologie infra-psychoactive (1 mg)

à 3 semaines d'intervalle afin de respecter le double aveugle. Les patients bénéficièrent d'une psychothérapie tout au long de l'étude.

Une diminution significative du QIDS-SR-16 était retrouvée à 6 semaines, par rapport à la ligne de base, dans les deux groupes. Aucune différence statistiquement significative n'était néanmoins retrouvée entre ces deux groupes (baisse moyenne de  $-8 \pm 1$  dans le groupe psilocybine contre baisse moyenne de  $-6 \pm 1$  dans le groupe escitalopram ; écart type -2 ; IC 95 % -5 à 0,9 ;  $p = 0,17$ ) (Figure 16).

D'après les résultats de la QIDS-SR-16, 70 % des patients du groupe psilocybine contre 48 % des patients du groupe escitalopram atteignirent une réponse clinique à 6 semaines, sans différence significative entre les groupes. Concernant la rémission clinique, une différence significative était observée à 6 semaines entre les 2 groupes, atteignant 57 % des patients du groupe psilocybine contre 28 % des patients du groupe.

Les résultats des autres échelles étaient généralement en faveur de la psilocybine, mais n'ont pas été ajustés pour des comparaisons multiples.



**Figure 16. Comparaison du QIDS entre les deux bras de l'étude en fonction du temps.**

- Ross et al., 2016

Une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo fut menée en 2016 par l'équipe de S. Ross (18).

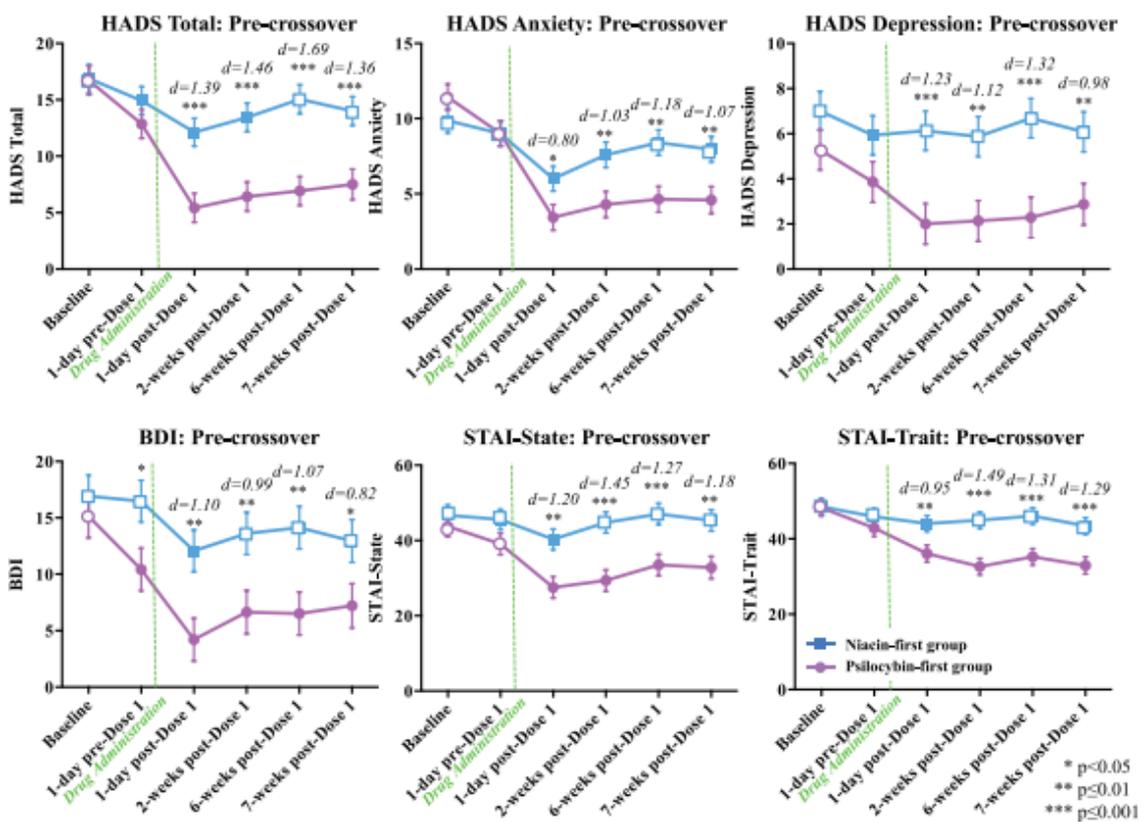
L'objectif de cette étude était de déterminer le potentiel thérapeutique d'une administration unique de psilocybine associée à de la psychothérapie dans les troubles anxieux et les troubles dépressifs en lien avec une pathologie cancéreuse jusqu'à 8 mois après administration.

Les critères de jugement principaux reposèrent sur la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), ses sous-échelles de l'anxiété (HAD A), de dépression (HAD D) et leur valeur totale (HAD T), la BDI, la STAI et ses composantes anxiété-réactionnelle (STAI State) et anxiété-trait (STAI Trait).

31 patients furent inclus dans l'étude et randomisés dans 2 bras. Dans le bras « Niacin First », 15 sujets reçurent une première administration de placebo (250 mg de niacine) puis, 7 semaines plus tard, une administration de 0,3 mg/kg de

psilocybine. Dans le bras « Psilocybin First », 16 sujets reçurent d’abord la psilocybine, puis le placebo 7 semaines plus tard.

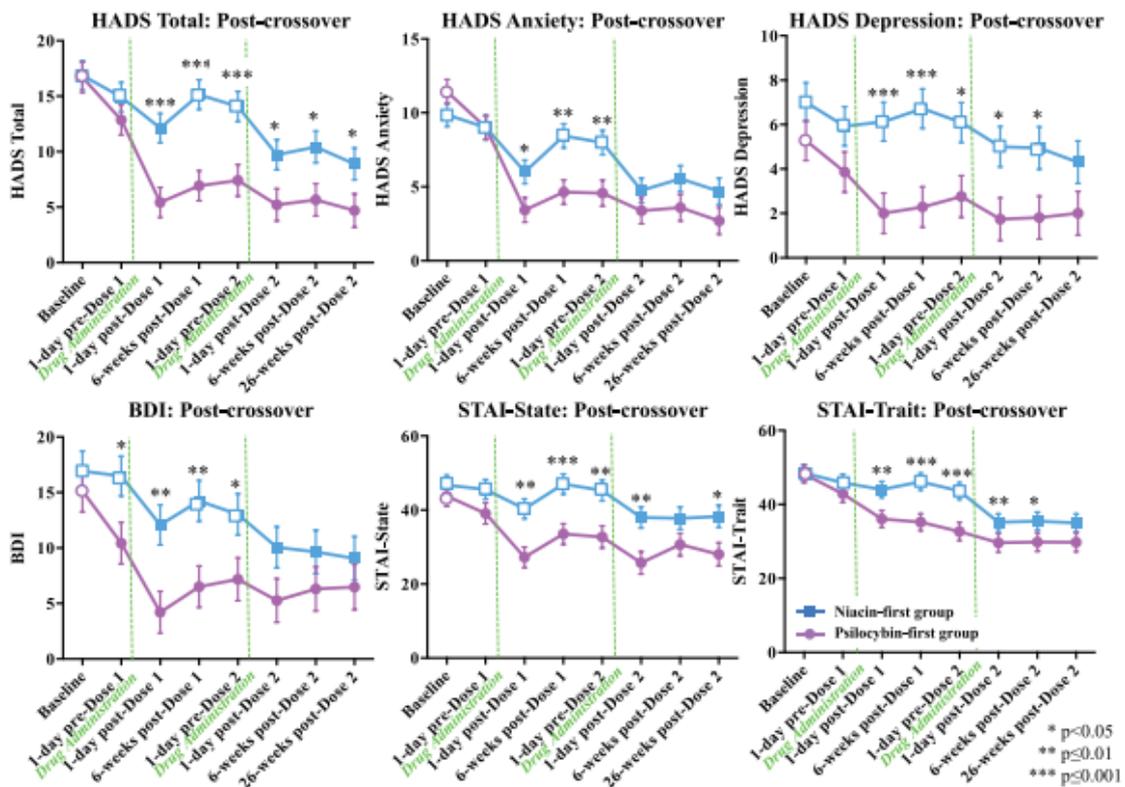
La HADS T ( $d=1,36$  ;  $p\leq 0,001$ ), la HADS D ( $d=0,98$  ;  $p\leq 0,01$ ) et la BDI ( $d=0,82$  ;  $p\leq 0,05$ ) étaient toutes significativement diminuées dans le groupe « Psilocybin First » comparées au groupe « Niacin First » à 7 semaines après l’administration de psilocybine, avant cross-over. 83 % des participants du groupe « Psilocybin First » contre 14% du groupe « Niacin First » remplissaient les critères d’une réponse antidépressive d’après le BDI ( $p\leq 0,01$ ) (Figure 17).



**Figure 17. Evolution des critères de jugement principaux entre les deux avant cross-over.**

Chez l’ensemble des sujets, on retrouvait une diminution significative, par rapport à la ligne de base, de la HADS D persistant jusqu’à 6 semaines après

administration de psilocybine ( $p \leq 0,05$ ) et de la HADS T, persistante jusqu'à 26 semaines ( $p \leq 0,05$ ) (Figure 18).



**Figure 18. Evolution des critères de jugement principaux entre les deux groupes après cross-over.**

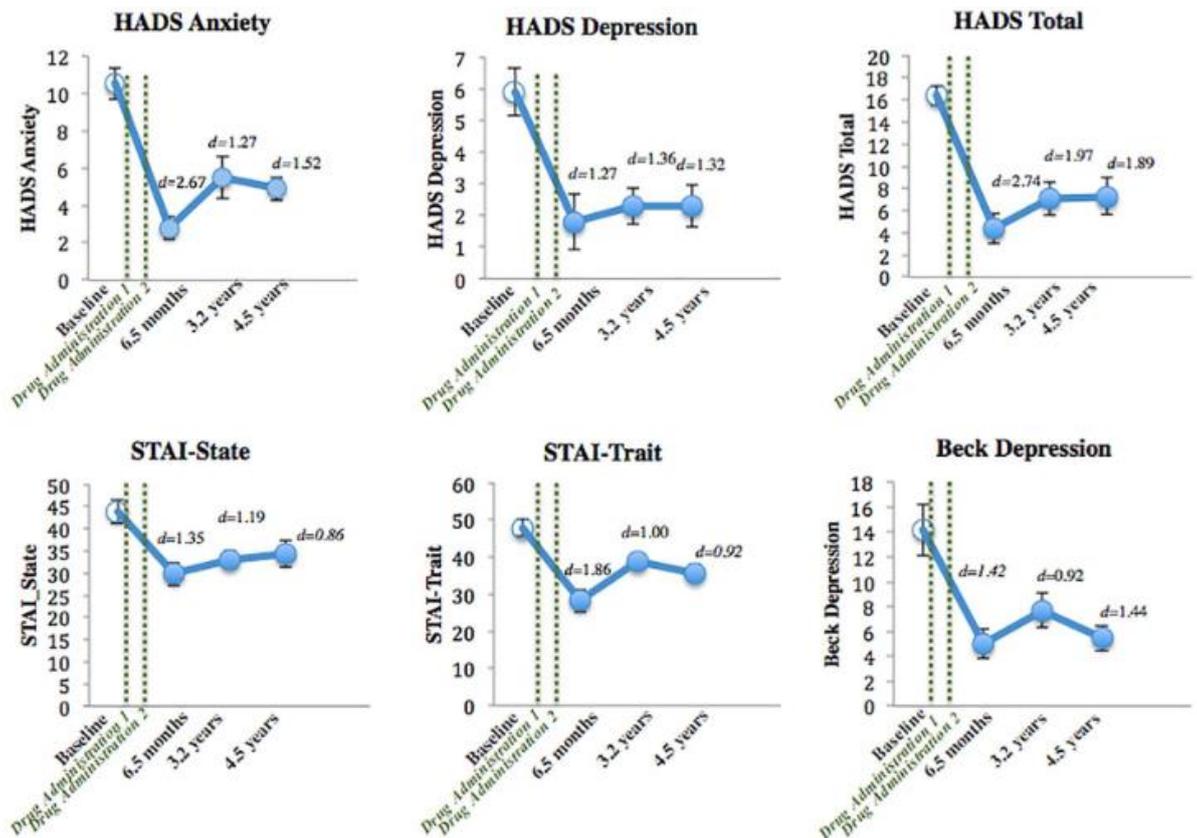
Les résultats du *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ) étaient corrélés de façon positive et significative avec la HADS T ( $p=0,04$ ) et la BDI ( $p=0,01$ ).

- Ross et al., 2020

Les résultats de suivi de ces patients jusqu'à 5 ans et demi après la deuxième administration furent publiés en 2020 par la même équipe (77). Les 16 patients toujours vivants inclus dans l'étude précédente furent recontactés en moyenne 3,2 ans puis 4,5 ans après la deuxième administration.

L'ensemble des critères de jugement principaux retrouvait une diminution significative de leurs scores 3,2 ans et 4,5 ans comparées à leurs valeurs de

base respectives. Pour 3 des critères explorant la symptomatologie dépressive (HADS D, HADS T, BDI), cette diminution était même plus importante qu’au dernier recueil effectué lors de l’étude précédente et les tailles d’effet étaient grandes ( $d=1,30$  à 3,2 ans et  $d=1,41$  à 4,5 ans) (Figure 19).



**Figure 19. Evolution des différents critères de jugement principaux en fonction du temps.**

- Ross et al., 2021

Des données supplémentaires de cette étude furent recueillies et publiées dans une autre publication de l’équipe de S. Ross en 2021 (76).

L’objectif était de déterminer l’impact de la psilocybine sur l’idéation suicidaire, en lien avec la diminution de la symptomatologie dépressive et du sentiment de perte de sens qu’elle engendre jusqu’à 5 ans et demi après administration.

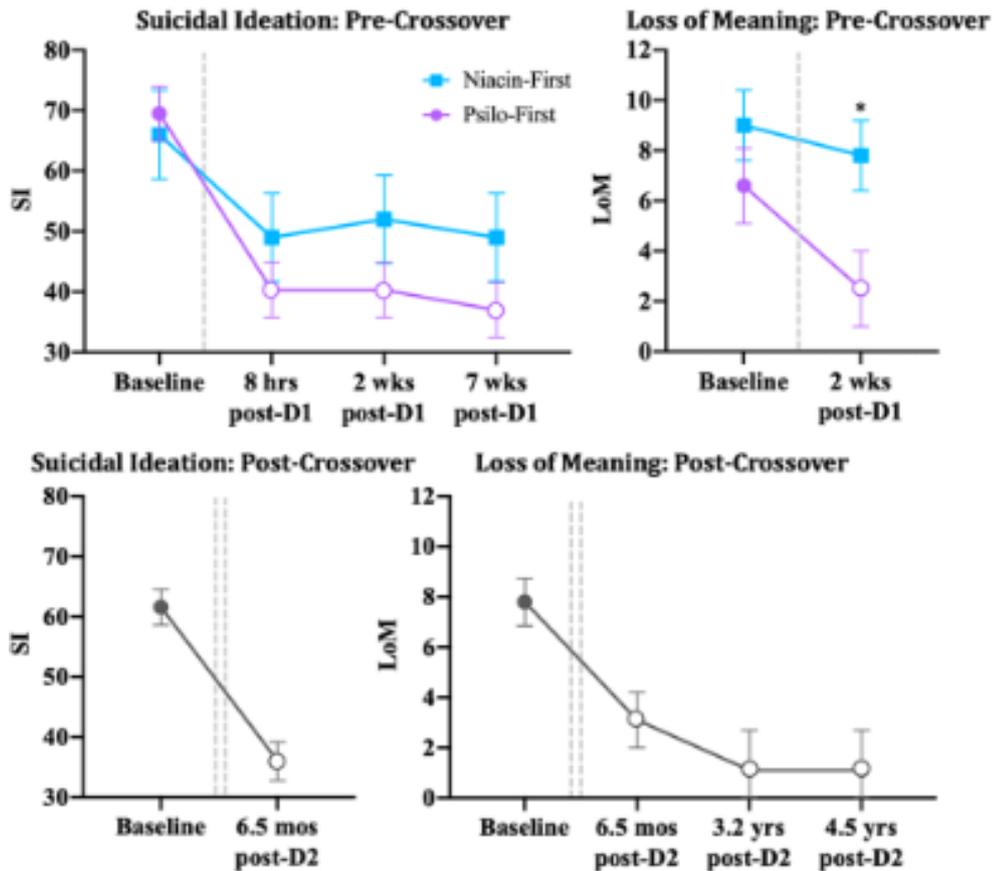
Le critère de jugement principal comprenait une mesure de l'idéation suicidaire basée sur un score composite (items en lien avec la suicidalité de la BDI-II et de la BSI), relevé à l'inclusion, 8 h, 2 semaines et 7 semaines après la première administration, puis 6,5 mois après la seconde.

Le critère de jugement secondaire reposait sur le *Loss of Meaning* (LoM, perte de sens), qui est une des dimensions explorées par la *Demoralization Scale*. Cette mesure fut recueillie à l'inclusion, 2 semaines après la première administration, 6,5 mois, 3,2 ans et 4,5 ans après la deuxième administration.

11 patients, parmi ceux inclus dans l'étude-mère, furent retenus pour participer à cette étude, présentant une idéation suicidaire importante.

Deux semaines après la première session, on retrouvait une diminution significative du LoM ( $p=0,021$ ), chez les sujets du groupe Psilocybine comparés au groupe Niacine. On observait également une diminution de l'idéation suicidaire dans le groupe Psilocybine comparé au groupe Niacine sans que ce résultat n'atteigne le seuil de significativité statistique.

Après cross-over, on retrouvait une diminution significative de ces valeurs à 6,5 mois ( $p<0,001$ ), comparativement aux valeurs de base. La diminution persistait pour le LoM à 3,2 ans et à 4,5 ans ( $p<0,001$ ) (Figure 20). Les tailles d'effet de ces résultats étaient larges ( $d=1,51-2,56$ ).



**Figure 20. Evolution du LoM et du SI avant cross-over en fonction du groupe et après cross-over par rapport à la ligne de base.**

- Griffiths et al., 2016

Une étude en double-aveugle randomisée en cross-over publiée en 2016 par l'équipe de R. Griffiths évaluait sur une période de 6 mois l'efficacité thérapeutique d'une dose importante de psilocybine comparée à une faible dose dans le traitement de troubles dépressifs et/ou anxieux chez des patients atteints d'une pathologie cancéreuse (19).

Les critères de jugement principaux étaient évalués grâce à la HAM-D-17 et la HAM-A. Les critères de jugement secondaires comprenaient la BDI, la HADS, la STAI, la POMS, la BSI, la *McGill Quality of Life Questionnaire* (MQOL), la *Revised Life Orientation Test* (LOT-R), la *Life Attitude Profile Death Acceptance*

(*LAP-R Death Acceptance*), la *Death Transcendance Scale (DTS)*, la *Purpose in Life Test (PLT)*, la *Total Mood Disturbance Subscale* et la *LAP-R Coherence*.

Ces données furent recueillies à l'inclusion, 5 semaines après chaque session et à 6 mois après la dernière administration.

56 patients présentant un cancer menaçant le pronostic vital associé à un trouble de l'adaptation chronique avec anxiété, un trouble de l'adaptation chronique avec anxiété et une thymie déprimée, un trouble dysthymique, un TAG, un EDC, un TAG associé à un EDC ou un TAG associé à un trouble dysthymique selon le DSM-IV furent inclus et randomisés dans 2 bras

Dans le bras « Low dose first », 27 sujets reçurent une administration de 1 ou 3 mg/kg de psilocybine puis de 22 ou 30 mg/kg 5 semaines plus tard. Dans le bras « High dose first », les 29 sujets recevaient d'abord une forte dose, puis une faible dose de psilocybine 5 semaines plus tard.

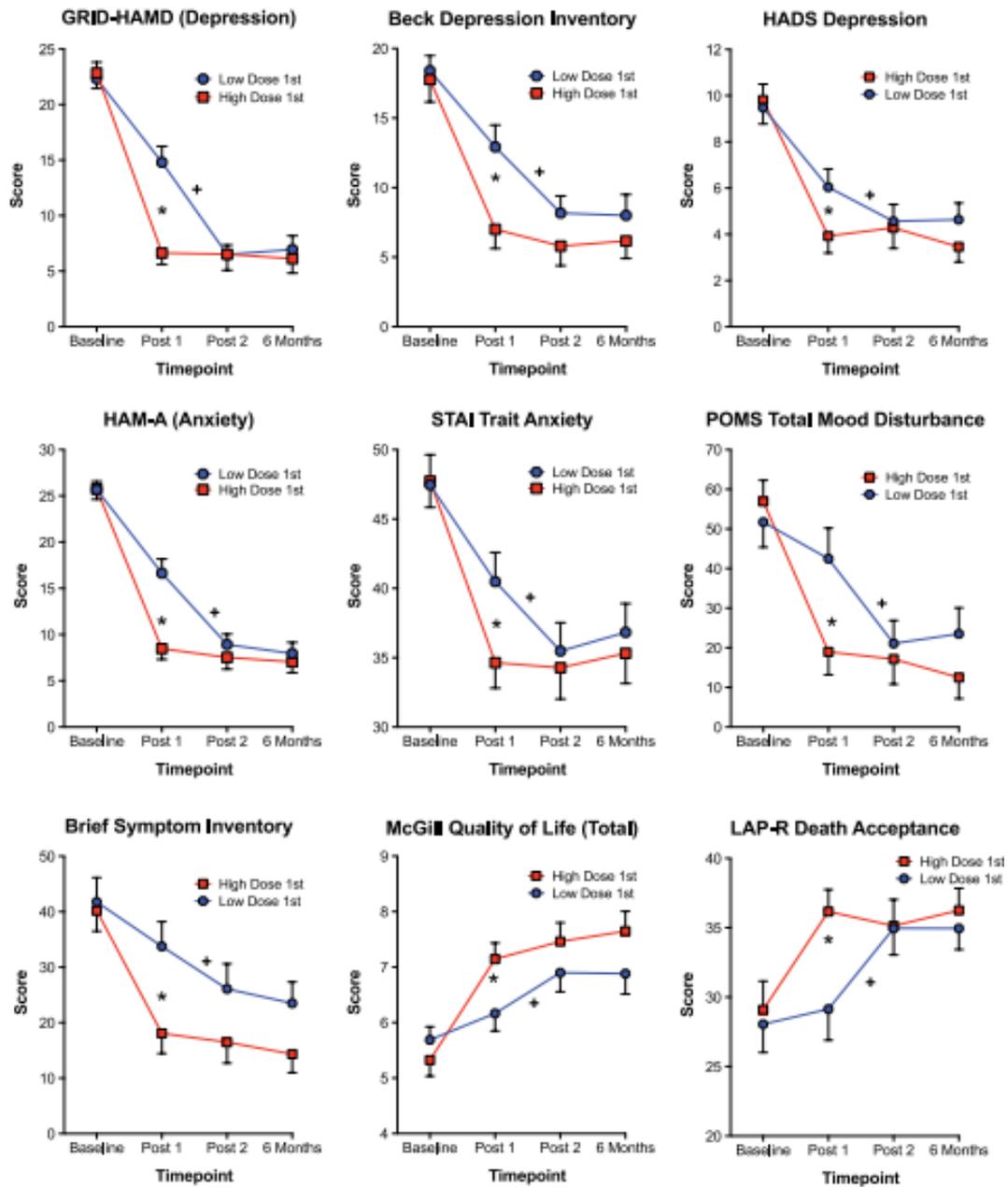
Aucun événement indésirable ayant nécessité une quelconque intervention médicale n'eut lieu.

Après la première administration, la HAM-D-17 dans le groupe « High dose first » comparée au groupe « Low dose first » était diminuée de façon statistiquement significative (6,64 contre 14,80 ;  $d=1,30$  ;  $p=0,001$ ).

Après cross-over, on retrouvait une diminution significative de la HAM-D-17 dans le groupe « Low dose first » comparé aux valeurs avant cross-over (6,50 contre 14,80 ;  $d=1,33$  ;  $p<0,001$ ).

Il n'existait pas de différence significative de la HAM-D-17 entre les deux groupes après cross-over.

La HAM-D-17, ainsi que l'ensemble des autres critères de jugement, présentaient une diminution statistiquement significative de leurs valeurs à 6 mois comparé aux lignes de base ( $p < 0,001$ ) (Figure 21).



**Figure 21. Evolution des différents critères de jugements selon les groupes.**

Les résultats du MEQ30 étaient corrélés positivement à l'efficacité de la psilocybine sur 7 des scores à l'étude.

### C. Psilocybine et troubles anxieux

- Grob et al., 2010

Une étude contrôlée par placebo double bras randomisée en double aveugle fut menée par l'équipe de Charles S. Grob en 2010 (75).

L'objectif de cette étude était de déterminer la sécurité d'emploi de la psilocybine ainsi que son efficacité sur l'anxiété réactionnelle chez une population atteinte de cancer.

Les critères de jugement principaux reposaient sur le monitoring de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine et de la température des patients ainsi que sur le recueil de la BDI, de la *Profile Of Mood States* (POMS) et de la STAI.

La BDI, la POMS et la STAI étaient recueillies le lendemain de chaque séance, deux semaines plus tard puis tous les mois jusqu'à 6 mois après la deuxième séance. La POMS, la STAI, la 5D-ASC et la BPRS étaient également recueillies à la fin de chaque séance.

La *5-Dimension Altered States of Consciousness* (5D-ASC), pour le ressenti subjectif de l'expérience, et la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) furent également relevées à différents moments de l'étude.

12 patients présentant un cancer de stade avancé associé à un diagnostic selon le DSM-IV d'état de stress aigu, de TAG, de trouble anxieux lié au cancer ou de TA avec anxiété furent inclus et randomisés au sein de deux bras, en cross-over.

De la psilocybine (0,2 mg/kg) ou un placebo, la niacine, étaient administrés, à plusieurs semaines d'intervalle, dans un ordre aléatoire.

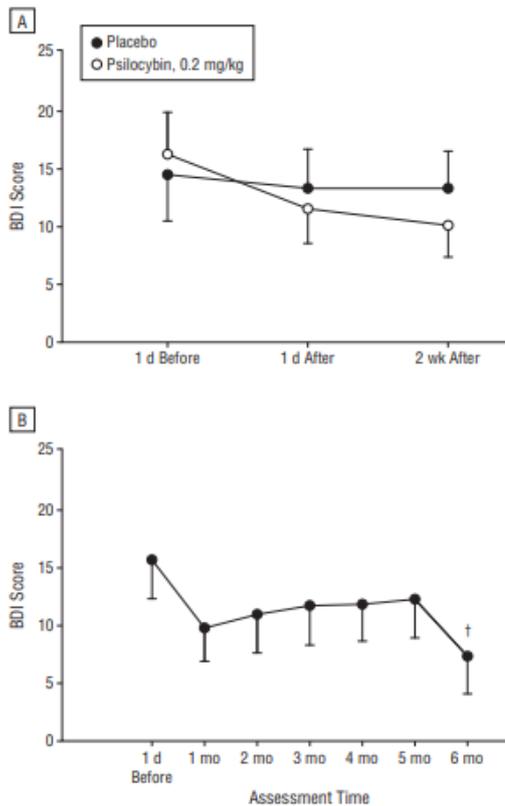
L'administration de psilocybine était accompagnée d'une augmentation modérée et significative du rythme cardiaque ( $p=0,03$ ) et des pressions sanguines systoliques ( $p<0,001$ ) et diastoliques ( $p=0,03$ ) comparée au placebo. Ces variations furent bien tolérées par l'ensemble des patients et ne nécessitèrent aucune intervention médicale ou médicamenteuse.

Deux semaines après l'administration de traitement, le BDI montrait une tendance à la baisse dans le groupe psilocybine comparée au groupe placebo sans atteindre de différence statistiquement significative.

Une baisse statistiquement significative du BDI par rapport à la ligne de base fut retrouvée et atteignit le seuil de significativité à 6 mois ( $p=0,03$ ). Ainsi, l'absence de différence entre les deux groupes pourrait s'expliquer par l'effet prolongé de la psilocybine, alors que la période de wash-out n'était que de quelques semaines (Figure 21).

Les résultats de la POMS ne montraient pas de différence significative entre les deux conditions, ni de diminution significative en comparaison à la ligne de base (Figure 22).

Les résultats de la STAI ne montraient pas de différence significative entre les deux conditions. Par rapport à la ligne de base, les résultats du STAI-trait étaient diminués tout au long de la période d'évaluation, avec des chiffres significatifs à 1 mois ( $p=0,001$ ) et à 3 mois ( $p=0,03$ ).



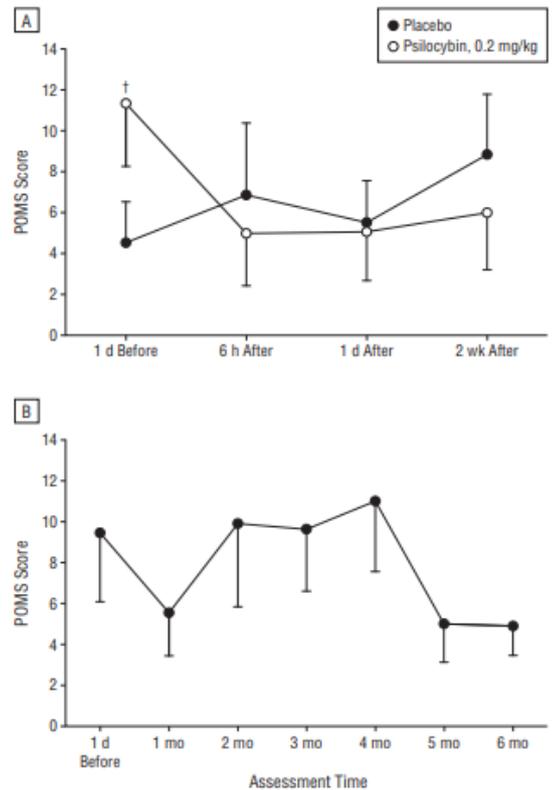
**Figure 22. Evolution de la BDI avant (A) et après cross-over (B)**

- Ross et al., 2016

Concernant l'étude mentionnée dans la partie IV. B., 58 % des patients du groupe « Psilocybin First » contre 14 % du groupe « Niacin First » remplissaient les critères d'une réponse anxiolytique d'après la HAD A ( $p \leq 0,01$ ).

Chez l'ensemble des sujets, on retrouvait une diminution significative, par rapport à la ligne de base, de la STAI-T, persistante jusqu'à 6 semaines après l'administration de psilocybine ( $p \leq 0,05$ ) et de la STAI-S persistante jusqu'à 26 semaines ( $p \leq 0,05$ ) (Figure 17).

Les résultats du MEQ étaient corrélés de façon positive et significative avec la STAI T ( $p = 0,04$ ) et la STAI S ( $p = 0,03$ ).



**Figure 23. Evolution de la POMS avant (A) et après cross-over (B)**

- Ross et al., 2020

Concernant l'étude décrite dans la partie IV. B., l'ensemble des critères de jugement principaux retrouvait une diminution significative de leurs scores à 3,2 ans et à 4,5 ans comparées à leurs valeurs de base respectives. Pour un des critères explorant la symptomatologie anxieuse, la STAI-S, cette diminution était même plus importante qu'au dernier recueil effectué lors de l'étude précédente (Figure 19).

Concernant les critères de jugement secondaires, on notait une diminution significative des sentiments de perte d'espoir, de démoralisation et d'anxiété liée à la mort aux deux nouveaux points de recueil. Des améliorations significatives du bien-être spirituel et de la foi furent également mises en évidence à 4,5 ans comparativement aux valeurs de référence.

- Griffiths et al., 2016

Concernant l'étude décrite dans la partie IV. B., après la première administration, la HAM-A dans le groupe « High dose first » comparée au groupe « Low dose first » était diminuée de façon statistiquement significative (8,48 contre 16,64 ;  $d=1,23$  ;  $p=0,001$ ).

Après cross-over, on retrouvait une diminution significative de la HAM-A dans le groupe « Low dose first » comparé aux valeurs avant cross-over (8,92 contre 16,64 ;  $d=1,10$  ;  $p<0,001$ ).

Il n'existait pas de différence significative de la HAM-A entre les deux groupes après cross-over (Figure 21).

La HAM-A présentait une diminution statistiquement significative de sa valeur à 6 mois comparé aux lignes de base ( $p<0,001$ ).

- Moreno et al., 2006

La dernière étude présentée dans cette revue de littérature fut publiée en 2006 par l'équipe de Francisco A. Moreno et avait pour objectif d'étudier le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des TOC (128).

Cette étude a pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des TOC chez des patients n'ayant pas répondu à au moins un ISRS administré de manière adéquate pendant au moins 3 mois. Neuf patients, qui devaient déjà avoir eu une expérience psychédélique avec un alcaloïde indolique, furent inclus.

L'étude cherchait également à déterminer le lien entre intensité de l'expérience psychédélique et intensité des comportements obsessionnels compulsifs durant l'essai de la substance.

Ces composantes étaient quantifiées grâce à la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS), une échelle visuelle analogique déterminant l'intensité de la symptomatologie obsessionnelle compulsive, à la prise des constantes vitales et à la *Hallucinogen Rating Scale* (HRS).

Les patients recevaient, dans cet ordre, une dose très faible (25 µg/kg), une dose faible (100 µg/kg), une dose moyenne (200 µg/kg) et une dose élevée (300 µg/kg) de psilocybine. Une dose très faible (25 µg/kg) était administrée de manière aléatoire entre deux autres administrations en double aveugle. Chaque administration était séparée des autres par au moins une semaine.

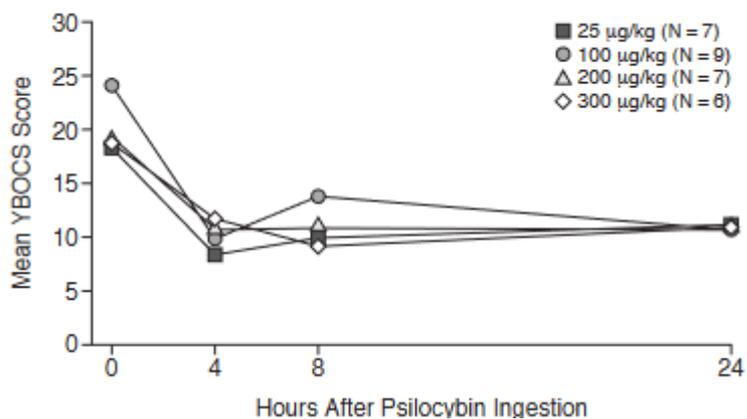
La YBOCS présentait une diminution statistiquement significative de son score comparé aux lignes de référence après chaque administration de psilocybine ( $p=0,028$ ) (Figure 24-25). L'échelle visuelle analogique était, elle aussi,

diminuée en comparaison aux valeurs de référence pour toutes les doses combinées ( $p=0,02$ ).

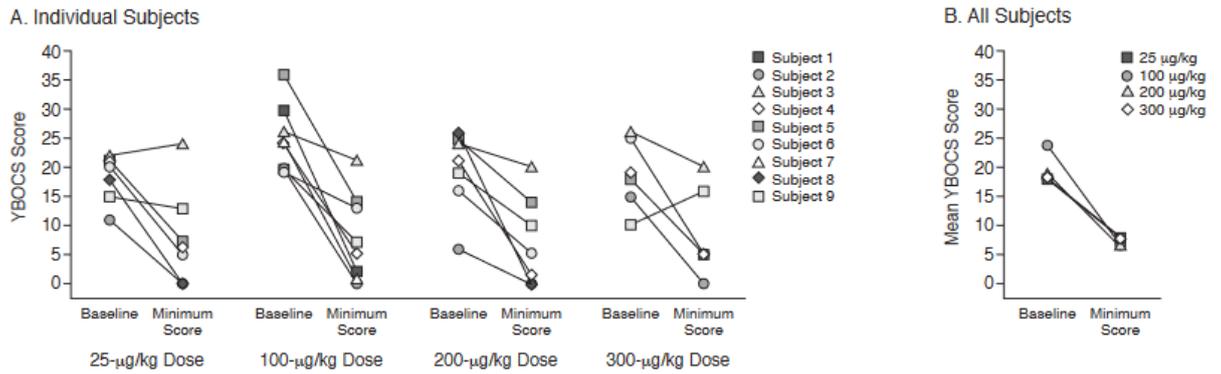
Le protocole fut bien toléré dans l'ensemble. Un patient présenta un épisode d'hypertension transitoire non associée à de l'anxiété ou d'autre symptômes somatiques. 6 des 9 patients allèrent jusqu'au bout du protocole et reçurent les 4 doses de psilocybine.

La HRS était statistiquement corrélée aux doses administrées ( $p=0,017$ ).

Il n'existait pas de corrélation entre la HRS et la YBOCS ou l'échelle visuelle analogique.



**Figure 24. Evolution de la YBOCS en fonction de la dose administrée.**



**Figure 25. Comparaison entre les valeurs de référence de l'YBOCS et les valeurs minimales obtenues à 4 h, 8 h ou 24 h post administration de psilocybine en fonction de la posologie administrée, par sujet (A) et en moyenne (B).**

## V. Discussion

Malgré un faible niveau de preuve, les études présentées ci-dessus mettent en évidence un profil de tolérance rassurant et un potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des troubles dépressifs contre placebo ou encore une non-infériorité de cette molécule contre un traitement de référence, l'escitalopram. La sécurité d'emploi et le potentiel thérapeutique dans le traitement des troubles anxieux est mis en évidence, dans une population atteinte de cancer, comparée à un placebo.

Les publications présentées dans cette revue de littérature mettent en évidence un potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux chez les populations à l'étude allant jusqu'à affirmer la non-infériorité de la psilocybine comparée à un traitement de référence de l'épisode dépressif caractérisé, l'escitalopram.

## A. Limites et biais

Si les études présentées dans cette revue de littérature semblent démontrer la sécurité d'emploi et le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux, il existe néanmoins de nombreux biais devant amener à considérer ces résultats avec précaution.

La plupart des études décrites sont menées sur des effectifs de patients très faibles, très spécifiques pour certaines publications (population atteinte de pathologie cancéreuse), ne respectant pas le sex-ratio de ces troubles rendant difficile leur extrapolation à la population générale.

Des biais méthodologiques sont également à déplorer, notamment dans l'étude menée par l'équipe de R. Griffiths datant de 2016 durant laquelle un changement de posologie est décidé alors même que des participants se sont déjà vu administrer la psilocybine. Ainsi, la dose forte de 30 mg/kg fut abaissée à 22 mg/kg, en raison de la publication de résultats d'une étude mettant en évidence une proportion plus importante d'expériences éprouvantes psychologiquement chez le sujet sain à la dose de 30 mg/kg, comparé à 20 mg/kg. Concernant la dose faible, qui passait de 3 mg/kg à 1 mg/kg, ce changement était, lui également, justifié par les résultats de cette même étude qui suggérait des effets psychoactifs de la psilocybine dès 5mg/kg ce qui pouvait laisser supposer que la dose de 3mg/kg ne remplissait peut-être pas les critères d'un placebo inactif.

Dans l'étude menée par S. Ross en 2021 étudiant l'effet de la psilocybine sur le SI et le LoM, on remarque que le SI, qui est un critère de jugement principal de l'étude, est mesuré uniquement à 6,5 mois après administration de psilocybine

mais pas aux points de contrôle de 3,2 et 4,5 ans comme prévu dans le schéma de l'étude sans réelle justification, constituant, là aussi, un biais méthodologique.

Bien que plusieurs études s'efforcent de comparer l'efficacité de la psilocybine à un placebo, le principe de double aveugle est difficilement atteignable étant donné les effets psychoactifs puissants de la molécule. Ainsi, la psilocybine est fréquemment comparée à des doses faibles de cette même molécule, ou à de la niacine, provoquant des bouffées vasomotrices.

## B. Hypothèses concernant les mécanismes d'action

Des résultats d'études secondaires semblent elles aussi indiquer une efficacité de la psilocybine dans le traitement de ces pathologies.

### 1. Psilocybine et traits de personnalité

La psilocybine semble ainsi influencer sur des éléments de personnalité qui sont en lien avec la réponse thérapeutique à un traitement antidépresseur (129).

En effet, une étude secondaire de l'équipe de R. Carhart-Harris mit en évidence que l'administration de psilocybine chez des patients atteints de dépression résistante s'accompagne de modifications d'indicateurs de personnalité, d'après le *Revised NEO Personality Inventory* (NEO-PI-R). Le trait de personnalité « neuroticisme », positivement corrélé à la symptomatologie dépressive, diminua de manière statistiquement significative ( $p=0,002$ ) alors que les traits de personnalité « extraversion » et « ouverture d'esprit », tous négativement corrélés à la symptomatologie dépressive, présentèrent une augmentation statistiquement significative comparés à leurs valeurs de référence (respectivement  $p<0,001$  et  $p=0,012$ ). Ces changements étaient

persistants pendant plusieurs mois. L'intensité de l'expérience psychédélique, d'après la 11D-ASC, était prédictive d'une telle réponse concernant les traits de personnalité « extraversion » ( $p=0,017$ ) et « neuroticisme » ( $p=0,043$ ) (73).

Une autre étude mettait en évidence chez ces même patients une augmentation significative du sentiment de connexion à la nature une semaine après la prise de psilocybine ( $p=0,003$ ) persistant aux points de contrôle de 7-12 mois ( $p=0,021$ ). Le groupe contrôle, non traité par psilocybine, ne présentait pas de changement statistiquement significatif de ce score, comparé aux valeurs de référence, au premier contrôle ( $p=0,994$ ) ou au second ( $p=0,274$ ) (70). Cet indicateur est considéré comme un promoteur du bien-être psychologique et est associé à de faibles niveaux d'anxiété (130,131). Cette capacité à s'émerveiller devant la nature serait aussi à l'origine de comportements pro-sociaux à contre-courant de ce qui peut être observé dans les pathologies dépressives et anxieuses (132).

## 2. Psilocybine et biais cognitifs dans l'épisode dépressif caractérisé

La psilocybine semble également avoir une action sur les biais cognitifs qui se mettent en place lors de l'EDC. En effet, certains auteurs pensent que les patients souffrant de troubles dépressifs présentent une représentation mentale pessimiste et non réaliste d'eux-mêmes et du monde qui les entoure et qu'ils ont tendance à anticiper de manière pessimiste les événements de vie futurs (133,134).

Les résultats de l'étude de l'équipe de R. Carhart-Harris, en se basant sur la *Predictive Of Future Life Events task* (POFLE), mettaient en évidence que les patients souffrant de dépression résistante avaient tendance à moins anticiper

d'événements de vie agréables qu'un groupe contrôle de sujets sains ( $p < 0,001$  ; IC 95% [0,17-0,36]). Après traitement par psilocybine, il fut mis en évidence que le groupe patient, contrairement à ses prédictions d'après le POFLE, vécut plus d'événements de vie agréables que désagréables ( $p < 0,001$  ; IC 95% [2,05-4,35]). De plus, lors d'une seconde passation de la POFLE après avoir reçu la psilocybine, les patients prévoyaient plus d'éléments futurs positifs que négatifs, contrastant avec les premiers résultats avant traitement ( $p = 0,036$  ; IC 95% [0,01-0,35]). Il n'existait plus de différence significative à ce moment entre les résultats de la POFLE du groupe patient et du groupe contrôle ( $p = 0,059$  ; IC 95% [-0,01-0,25]) (71).

Concernant les biais cognitifs lors de l'EDC, une autre étude a exploré les difficultés des patients déprimés à interpréter les émotions des visages, ce qui pourrait participer à leur thymie basse et serait un des leviers d'action des traitements antidépresseurs classiques représentant un facteur prédictif de réponse thérapeutique (135,136).

Ce biais a également été exploré par l'équipe de R. Carhart-Harris dans une étude secondaire. Le traitement des stimuli émotionnels faciaux fut mesuré à l'aide du *Dynamic Emotional Expression Recognition Task* (DEER-T). Les patients déprimés étaient, avant traitement par psilocybine, moins rapides que le groupe contrôle à reconnaître les émotions faciales du DEER-T ( $p < 0,001$ ). Après l'administration de psilocybine, le groupe patient était significativement plus rapide à reconnaître ces expressions faciales, en comparaison aux valeurs de références ( $p = 0,004$ ), et ces résultats étaient positivement corrélés à une baisse du niveau d'anhédonie ( $p = 0,01$ ). Il n'existait plus de différence

significative dans le temps de traitement de ces stimuli entre les deux groupes après administration de psilocybine ( $p=0,208$ ) (137).

Des études mirent en évidence que les patients souffrant d'EDC présentaient des réponses amygdaliennes augmentées face à des visages exprimant la peur en comparaison à des sujets sains, et que les ISRS atténuaient de telles réactions (138). Cette hypersensibilité amygdalienne à des stimuli négatifs fut confirmée par IRM fonctionnelle chez des patients souffrant de troubles dépressifs non traités (139).

L'effet de la psilocybine chez des patients déprimés sur cette hyperréactivité amygdalienne a également été étudiée par l'équipe de R. Carhart-Harris à l'aide de l'IRM fonctionnelle (72). Il fut mis en évidence qu'après administration de psilocybine, l'amygdale droite présentait une activation significativement supérieure aux valeurs de référence aux stimuli faciaux heureux, neutres et de peur ainsi qu'une augmentation préférentielle de la réactivité amygdalienne face aux stimuli de peur que neutres ( $p<0,05$ ), cette mesure étant positivement corrélée à la réponse thérapeutique ( $p<0,05$ ).

Ces résultats laissent supposer que les mécanismes d'action des antidépresseurs classiques et de la psilocybine diffèrent fondamentalement, les antidépresseurs jouant un rôle inhibiteur sur les émotions alors que la psilocybine permettrait une confrontation et un travail sur ces dernières.

Afin de mieux comprendre les mécanismes thérapeutiques de la psilocybine, la connectivité fonctionnelle de l'amygdale fut également étudiée par la même équipe (74).

Il fut mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale droite et le cortex préfrontal ventromédial, conditionnée par des changements de connexion en réponse aux stimuli faciaux exprimant de la peur et de la joie. Cette baisse de connectivité fut positivement corrélée à l'efficacité thérapeutique de la psilocybine sur les ruminations anxieuses à une semaine ( $p=0,018$ ).

Les analyses mirent en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale, le cortex ventromédial et les cortex occipitaux et pariétaux durant l'exposition à des stimuli faciaux. On peut alors penser que le mécanisme d'action principal de la psilocybine serait en lien avec une augmentation de la responsivité émotionnelle.

Afin de tenter de parfaire notre compréhension de ces mécanismes thérapeutiques, certains paramètres furent recueillis en IRM fonctionnelle. Cette étude mit en évidence une diminution significative du *Cerebral Blood Flow* (CBF) dans le cortex temporal et l'amygdale. Dans l'amygdale, cette diminution était prédictive d'une réponse thérapeutique ( $p=0,01$ ). La *Resting-State Functional Connectivity* (RSFC) fut quant à elle positivement corrélée à la réponse thérapeutique à 5 semaines lorsque augmentée entre le cortex ventromédial préfrontal et les cortex pariétaux inférieurs et latéraux bilatéraux ( $p=0,03$ ) et, à l'inverse, fut positivement corrélée à la réponse thérapeutique lorsque diminuée entre le cortex préfrontal et parahippocampique ( $p=0,04$ ).

### 3. Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique

Une étude tenta de déterminer le lien entre intensité de l'expérience psychédélique et efficacité thérapeutique (123). L'intensité de l'expérience psychédélique fut mesurée grâce à la version à 5 dimensions de la ASC. Cette étude mit en évidence une corrélation entre l'intensité de 2 de ces composantes, la DED (*Dread of Ego Dissolution*, manifestations négatives et de nature anxieuse) et l'OBN (*Oceanic Boundlessness*, expérience mystique à proprement parler), et la réponse thérapeutique, suggérant que l'intensité de l'expérience psychédélique conditionnerait l'efficacité thérapeutique de la molécule (respectivement  $p=0,002$  et  $p=0,003$ ).

#### C. Acceptabilité de la psilocybine par la population usagère de services de santé mentale

Une équipe irlandaise s'est posé la question de l'acceptabilité d'un tel traitement, à des doses psychoactives par les usagers des services de santé mentale (140).

Sur 99 patients ayant complété l'enquête, 72 % déclaraient que la psilocybine devrait être étudiée sur le plan médical, 59 % pensaient que la psilocybine devrait disposer d'une autorisation de mise sur le marché et 52 % que le gouvernement devrait financer des études médicales sur cette molécule. 36 % s'accordaient sur le fait que la psilocybine leur paraissait sûre d'usage même dans des conditions récréatives tandis que 30 % pensaient que l'usage récréatif devrait rester illégal. Enfin, 21 % pensaient que la psilocybine présentait un risque d'addiction et 20 % que la consommation de cette molécule est dangereuse même sous supervision médicale.

Un lien statistiquement significatif existait entre antécédent de consommation de substance psychédélique et acceptabilité d'un tel traitement ( $p=0,008$ ). Enfin, l'absence de croyance religieuse était un facteur statistiquement significatif de meilleure acceptation de la psilocybine en tant que traitement médical ( $p=0,006$ ).

#### D. Psychothérapie assistée par psychédéliques

La dimension psychothérapeutique de la psychothérapie assistée par psilocybine est également à l'étude. Le protocole généralement utilisé, dont celui approuvé par la FDA, comprend 3 phases (141).

La phase de préparation, reposant sur l'établissement de l'alliance thérapeutique, est un prérequis incontournable pour garantir une expérience sécurisée et qui ait du sens.

Lors des sessions d'administration de psilocybine, l'objectif est de s'assurer que l'expérience n'est pas trop bouleversante psychologiquement afin de faciliter la survenue d'un ressenti ayant du sens. Le thérapeute devra adopter une attitude ouverte et bienveillante envers le patient et devra être attentif à son propre vécu.

Enfin, lors de la phase d'intégration, il est demandé aux patients de verbaliser et de décrire sur les plans émotionnel, cognitif et physique leur expérience et de faire un lien avec leur histoire personnelle afin de générer une prise de conscience.

La formation des professionnels ayant pris part à cette étude s'est déroulée en 4 phases.

Premièrement, ils participaient à environ 20 heures d'apprentissage en ligne concernant les données de neurosciences et de pharmacologie au sujet de la psilocybine et les aspects médicaux, psychologiques et éthiques de la recherche sur cette molécule.

Une phase de 5 jours de formation en présentiel, faisant suite à cette première étape, consistait en des mises en situation de situations cliniques afin de s'assurer de la bonne compréhension, par les praticiens, des concepts de base du soutien psychologique au cours de la psychothérapie assistée par psychédéliques.

Une période d'entraînement clinique, où chaque thérapeute devait avoir assisté à au moins 4 sessions de thérapie psychédélique, était exigée avant de pouvoir mener des séances indépendamment.

Il était également exigé, une fois obtenue la capacité d'exercer la thérapie psychédélique, de s'inscrire dans une démarche de développement professionnel continu et de participer à des webinars ou autres sessions de formation à destination des thérapeutes en formation.

#### E. [Recommandations posologiques](#)

Dans une volonté de pouvoir mettre au point des recommandations de posologie, une étude s'était appuyée sur le MEQ afin de déterminer si la masse corporelle exerçait une influence statistiquement significative sur les effets subjectifs ressentis par les patients.

Cette étude ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les sujets ayant reçus une posologie en mg/kg comparé à ceux ayant reçus une posologie fixe peu importe leur poids. Ainsi, en plus d'avantages de facilité de

mise en place et de cout économique, il parait aussi efficace de prescrire en posologie fixe qu'en posologie adaptée au poids (142).

#### F. Psilocybine et risque de mésusage

Une étude américaine s'est intéressée au potentiel de mésusage de la psilocybine médicale selon les 8 facteurs du *Controlled Substances Act*. Ces facteurs sont l'état actuel ou le potentiel relatif de mésusage d'après les études existantes, la preuve scientifique de l'effet pharmacologique, l'état des lieux des connaissances scientifiques concernant la molécule, l'historique et le schéma actuel de mésusage, la durée et les conséquences du mésusage, le risque en termes de santé publique, le profil psychologique et physique de la dépendance et l'identification du précurseur immédiat de la substance contrôlée. Ces facteurs aboutissent à un classement en 4 catégories différentes (de C-II, substances pour lesquels les risques sont les plus importants, à C-V, substances nécessitant une surveillance mais pour lesquelles le risque de mésusage est moindre). La psilocybine, en cas de mise sur le marché aux Etats-Unis, pourrait être classée dans la catégorie C-IV au même titre que le diazepam ou le tramadol (143).

#### G. Psilocybine et pathologies de santé mentale

Une des raisons pour lesquelles la psilocybine a été rendue illégale était la crainte d'une corrélation entre consommation de psilocybine et pathologies de santé mentale ou de comportement suicidaire.

Une étude de 2015 comprenant 135095 sujets sélectionnés au hasard, comprenant 12999 usagers de substances psychédéliques, a tenté de déterminer la légitimité de cette association.

La consommation de psilocybine était associée avec une probabilité moindre d'utilisation de traitement psychotrope, de prescription médicale de psychotrope ou de détresse psychologique importante dans l'année précédant l'enquête (respectivement OR 0,7 ;  $p=0,0004$  ; OR 0,8 ;  $p=0,002$  et OR 0,9 ;  $p=0,007$ ). Aucun lien ne put être établi entre consommation de psilocybine et risque suicidaire accru (144).

Une autre étude menée en 2013 allait dans le même sens concluant à une relation significative entre usage de psilocybine et prévalence diminuée de détresse psychologique majeure (OR 0,8 ;  $p=0,009$ ) (145).

Ces études laissent supposer que la psilocybine n'est pas un facteur de risque indépendant de pathologies de santé mentale.

#### H. [Avantages de la psilocybine comparés aux traitements de référence](#)

La psilocybine présente un profil de tolérance intéressant. En effet, les effets indésirables ne sont pas systématiques, de faible gravité, peu intenses, car ne nécessitant pas d'intervention médicale, et transitoires, cela même chez des populations fragiles comme les patients atteints de cancer.

De plus, cette molécule présente l'avantage d'être à l'origine d'un effet rapide et prolongé dans le temps, même dans le cas d'épisode dépressif caractérisé résistant aux traitements, après une prise unique comparé aux traitements antidépresseurs qui doivent être pris de façon quotidienne pendant plusieurs semaines avant de faire la preuve de leur efficacité, ce qui peut en limiter l'observance thérapeutique.

Un véritable changement de paradigme est également à concevoir avec la possibilité d'un traitement par substance psychédélique car, à l'inverse des

effets que procurent les traitements antidépresseurs classiques en inhibant la réponse émotionnelle, les substances psychédéliques auraient tendance à réactiver cette réponse et permettraient un travail psychothérapeutique en profondeur sur la composante émotionnelle de ces pathologies.

La psychothérapie assistée par psilocybine se démarque des autres psychothérapies assistées par psychédéliques par le fait qu'elle présente une durée d'environ 5 h par session contre, à titre d'exemple, le LSD qui fait effet durant 10 à 12 heures.

L'ensemble de ces paramètres laissent supposer que la psychothérapie assistée par psychédélique est une alternative viable aux traitements actuels et applicable en pratique clinique courante.

#### I. [Inconvénients de la psilocybine comparés aux traitements de référence](#)

La renaissance psychédélique ayant freiné la recherche scientifique sur la psilocybine, le potentiel thérapeutique de cette molécule souffre d'un manque de recul en comparaison aux effets thérapeutiques des traitements antidépresseurs actuellement utilisés.

De plus, les thérapeutes prenant part aux psychothérapies assistées par psychédéliques doivent avoir reçu une formation spécifique et cette pratique psychothérapeutique nécessite un investissement important de la part des psychothérapeutes qui la pratiquent.

Les sessions assistées par psilocybine nécessitent la présence d'un ou deux thérapeutes à temps plein pendant plusieurs heures. Il est également recommandé aux patients de repartir accompagnés en raison de possibles effets résiduels pouvant retentir sur la gestion de la sécurité personnelle. Les

traitements antidépresseurs conventionnels, dont l'administration ne doit pas être supervisée, peuvent être plus aisément prescrits à un grand nombre de patients.

Enfin, des abus de psychothérapeutes sur leurs patients dans le cadre de thérapie psychédélique ont été rapportés. La généralisation de cette approche nécessiterait donc la mise en place d'un cadre éthique et juridique.

## VI. Conclusion

Les études présentées dans cette revue de littérature vont dans le sens d'un effet thérapeutique puissant de la psilocybine dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs. Cette efficacité semble s'installer dès les premières heures et semble pouvoir durer plusieurs mois voire plusieurs années après une administration unique de cette molécule. Le profil de tolérance et les effets mis en évidence pourraient en faire une alternative thérapeutique viable aux traitements actuels des troubles dépressifs et des troubles anxieux.

Cependant, il existe de nombreux biais et limites à ces études, empêchant d'affirmer avec certitude que cet effet est reproductible à l'ensemble de la population.

Des études de niveau de preuve supérieur sont requises afin de statuer sur la reproductibilité de ces résultats et de considérer une autorisation de mise sur le marché en France, notamment des études incluant un nombre de participants plus important. De nombreux protocoles de recherche sont mis au point par des équipes de par le monde afin d'étudier les effets de cette molécule dans ces cas de dépression résistante, de troubles anxieux, d'anorexie mentale, de trouble bipolaire de type 2 ou encore de pathologies addictologiques, qui

pourraient confirmer le potentiel thérapeutique de cette molécule, donner du poids aux études déjà publiées et contribuer au phénomène de renaissance psychédélique.

## Bibliographie

1. Psychedelic Research Timeline [Internet]. The Beckley Foundation. 2016 [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.beckleyfoundation.org/psychedelic-research-timeline-2/>
2. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 10 nov 2018;392(10159):1789-858.
4. Léon C. LA DÉPRESSION EN FRANCE CHEZ LES 18-75 ANS : RÉSULTATS DU BAROMÈTRE SANTÉ 2017 / DEPRESSION IN FRANCE AMONG THE 18-75 YEAR-OLDS: RESULTS FROM THE 2017 HEALTH BAROMETER. :8.
5. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4-6.
6. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang K-Y, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 17 juin 2009;301(23):2462-71.
7. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2009;65(3):211-9.
8. HASLER G. PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION: DO WE HAVE ANY SOLID EVIDENCE OF INTEREST TO CLINICIANS? *World Psychiatry*. oct 2010;9(3):155-61.
9. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):115-24.
10. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry*. juill 2002;159(7):1133-45.
11. Alcohol and depression - PubMed [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382111/>
12. Monteleone P. Endocrine disturbances and psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 1 nov 2001;14:605-10.
13. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2010;67(5):446-57.

14. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 4 nov 2020;
15. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 15 avr 2021;384(15):1402-11.
16. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2018;235(2):399-408.
17. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. juill 2016;3(7):619-27.
18. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Lieb G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. déc 2016;30(12):1165-80.
19. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. déc 2016;30(12):1181-97.
20. Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol*. juin 1989;57(3):414-9.
21. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 6 janv 2010;303(1):47-53.
22. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, Ming E, Lee JY, Fireman B, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry*. juill 2004;65(7):959-65.
23. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 11 août 2009;339:b2880.
24. Hasnain M, Vieweg WVR, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med*. juill 2012;124(4):154-67.
25. Stahl SM, Lonnen AJM. The Mechanism of Drug-induced Akathisia. *CNS Spectr*. 15 janv 2011;Stahl.
26. Patel R, Reiss P, Shetty H, Broadbent M, Stewart R, McGuire P, et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with

- depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open*. 1 déc 2015;5(12):e008341.
27. Nelsen MR, Dunner DL. Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res*. févr 1995;29(1):43-50.
  28. Les médicaments antidépresseurs [Internet]. VIDAL. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>
  29. IMAO comme antidépresseurs [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-antidépresseurs>
  30. Traitement de la dépression résistante. Sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-448/traitement-de-la-depression-resistante.-securite-et-efficacite-de-la-stimulation-magnetique-transcranienne>
  31. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2019;76(9):893-903.
  32. Antony MM. Progrès récents dans le traitement des troubles anxieux. [Recent advances in the treatment of anxiety disorders.]. *Can Psychol Can*. 2011;52(1):10-9.
  33. Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, Hwang I, Sampson N, Yonkers KA. Comorbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med*. mars 2008;38(3):365-74.
  34. Psychiatrie clinique. Une approche bio-psycho-sociale Approche bio-psycho-sociale Tome 1 - broché - Pierre Lalonde, Georges F. Pinard - Achat Livre ou ebook | fnac [Internet]. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://livre.fnac.com/a9851959/Pierre-Lalonde-Psychiatrie-clinique-Une-approche-bio-psycho-sociale>
  35. Internalizing Symptoms and Affect of Children with... | Studymode [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.studymode.com/essays/Internalizing-Symptoms-And-Affect-Of-Children-866577.html>
  36. NIMH » Anxiety Disorders [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/>
  37. Gartz J, Wiedemann G. Discovery of a new caerulest Psilocybe mushroom in Germany: *Psilocybe germanica* sp.nov.: Discovery of *Psilocybe germanica* sp.nov. *Drug Test Anal*. 31 mars 2015;7.

38. Champignons hallucinogènes: fiche drogue | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms_fr)
39. Moreno G, Esteve-Raventós F. Agarics from xerophytic grasslands in Central Spain. *Trans Br Mycol Soc.* 1 avr 1988;90(3):407-13.
40. Jr OKM, Laursen GA, Farr DF. Notes on Agaricales from Arctic Tundra in Alaska. *Mycologia.* 1 juill 1982;74(4):576-91.
41. Ruck CAP. *The Hidden World: Survival of Pagan Shamanic Themes in European Fairytales.* Durham, N.C: Carolina Academic Press; 2007. 415 p.
42. Akers B, Ruiz J, Piper A, Ruck C. A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms?1. *Econ Bot.* 1 juin 2011;65:121-8.
43. SAMORINI G. RAPPRESENTAZIONI FUNGINE NELL'ARTE GRECA. :20.
44. SCHULTES RE. *Plants of the Gods.* 2nd Edition, Second. Rochester, Vt: Healing Arts Press; 2001. 208 p.
45. Hernández F. *Francisci Hernandi ... Opera ... [De historia plantarum Novae Hispaniae]: volumen primum. ex typographia Ibarrae heredum; 1790.* 488 p.
46. Du Teonanacatl, champignons sacrés, aux Psilocybes interdits – Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://s2hnh.org/articles/2016/01/du-teonanacatl-champignons-sacres-aux-psilocybes-interdits>
47. On Aztec Botanical Names: Blas Pablo Reko: 9783861354260: Amazon.com: Books [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.amazon.com/Aztec-Botanical-Names-Blas-Pablo/dp/3861354268>
48. Whiting AF. *Plantae Mexicanae II, The Identification of Teonanacatl, a Narcotic Basidiomycete of the Aztecs.* Richard Evans Schultes. (Botanical Museum Leaflets, Harvard University, Vol. 7, No. 3; 37-54, 1 plate, Cambridge, February 1939.). *Am Antiq.* oct 1940;6(2):184-184.
49. Johnson JB. *The Elements of Mazatec Witchcraft.* University of California; 1938. 24 p.
50. ROBERT GORDON WASSON Seeking the Magic Mushroom [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.imaginarium.org/wasson/life.htm>
51. Heim R. Note sur des Champignons divinatoires utilisés dans les rites des Indiens Mazatèques. *J Agric Tradit Bot Appliquée.* 1956;3(5):320-5.
52. Heim R, Brack A, Kobel H, Hofmann A, Cailleux R. Déterminisme de la formation des carpophores et des sclérotés dans la culture du « Psilocybe mexicana » Heim, Agaric hallucinogène du Mexique, et mise en évidence de la psilocybine et de la psilocine: note. Paris: 1958. Gauthier-Villars; 1958.

53. Delay J. La Psilocybine, historique, pharmacophysiologie clinique. 1959;
54. Delay J. La Psilocybine, actions psychologique et thérapeutique. 1959;
55. Delay J. Effet thérapeutique de la psilocybine sur une névrose compulsive. 1959;
56. Delay J. Premiers essais de la Psilocybine en psychiatrie. 1958;
57. Delay J. Therapeutic implications of psilocybin. 1963;
58. Delay J, Pichot P, Lemperière T, Nicolas-Charles P, Heim R. Effets psychophysologiques de la psilocybine. Paris, France: Gauthier-Villars; 1958. 4 p.
59. Delay J, Pichot P, Lemperière T, Nicolas-Charles P, Quetin A-M. Les effets somatiques de la psilocybine. 1959;10.
60. Delay J, Pichot P, Lemperière T, Nicolas-Charles P, Quetin A-M. Les effets psychiques de la psilocybine et les perspectives thérapeutiques [Internet]. 1959 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.samorini.it/doc1/alt\\_aut/ad/delay-les-effets-psuchiques-de-la-psilocybine-et-les-perspectives-therapeutiques.pdf](https://www.samorini.it/doc1/alt_aut/ad/delay-les-effets-psuchiques-de-la-psilocybine-et-les-perspectives-therapeutiques.pdf)
61. Quetin A-M. La Psilocybine en psychiatrie clinique et expérimentale. Thèse Médecine Paris. 1960;
62. René R, ROBERT René. Contribution à l'étude des manifestations neuropsychiques induites par la psilocybine chez le sujet normal : A propos de 35 protocoles réalisés chez des peintres. Paris: Faculté de médecine de Paris; 1962. 131-XXIV p.
63. Drug Scheduling [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.dea.gov/drug-information/drug-scheduling>
64. Tripping up addiction: the use of psychedelic drugs in the treatment of problematic drug and alcohol use - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352154616302340?via%3Dihub>
65. Drugs currently in Phase II clinical trials for cocaine addiction - PubMed [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24773297/>
66. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2014;28(11):983-92.
67. Wilcox JA. Psilocybin and Obsessive Compulsive Disorder. *J Psychoactive Drugs.* déc 2014;46(5):393-5.

68. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci*. 7 févr 2012;109(6):2138-43.
69. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 13 oct 2017;7(1):13187.
70. Lyons T, Carhart-Harris RL. Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juill 2018;32(7):811-9.
71. Lyons T, Carhart-Harris RL. More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Psychol [Internet]*. 12 oct 2018 [cité 20 déc 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194345/>
72. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. nov 2018;142:263-9.
73. Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, MacLean K, Kaelen M, Nutt DJ, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5):368-78.
74. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol (Oxf)*. févr 2020;34(2):167-80.
75. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2011;68(1):71-8.
76. Ross S, Agin-Liebes G, Lo S, Zeifman RJ, Ghazal L, Benville J, et al. Acute and Sustained Reductions in Loss of Meaning and Suicidal Ideation Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Psychiatric and Existential Distress in Life-Threatening Cancer. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 9 avr 2021;4(2):553-62.
77. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. févr 2020;34(2):155-66.
78. Nkadimeng SM, Nabatanzi A, Steinmann CML, Eloff JN. Phytochemical, Cytotoxicity, Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Psilocybe Natalensis* Magic Mushroom. *Plants Basel Switz*. 31 août 2020;9(9).
79. Ramachandran V, Chunharas C, Marcus Z, Furnish T, Lin A. Relief from intractable phantom pain by combining psilocybin and mirror visual-feedback (MVF). *Neurocase*. avr 2018;24(2):105-10.

80. Biotransformation of tryptamine derivatives in mycelial cultures of *Psilocybe* - Gartz - 1989 - Journal of Basic Microbiology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jobm.3620290608>
81. Synthesis and Biological Evaluation of Tryptamines Found in Hallucinogenic Mushrooms: Norbaeocystin, Baeocystin, Norpsilocin, and Aeruginascin | Journal of Natural Products [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jnatprod.9b01061>
82. What Ingredients Make Mushrooms Magical? [Internet]. DoubleBlind Mag. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://doubleblindmag.com/mushrooms/types/psilocybin-magic-mushrooms-compounds/>
83. Blei F, Dörner S, Fricke J, Baldeweg F, Trottmann F, Komor A, et al. Simultaneous Production of Psilocybin and a Cocktail of  $\beta$ -Carboline Monoamine Oxidase Inhibitors in « Magic » Mushrooms. *Chem Weinh Bergstr Ger.* 13 janv 2020;26(3):729-34.
84. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv.* juin 1997;72(3):175-84.
85. Stamets P. *Psilocybin Mushrooms of the World: An Identification Guide*. Ten Speed Press; 1996. 258 p.
86. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet.* déc 2017;56(12):1543-54.
87. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Vollenweider FX. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J Pharm Biomed Anal.* 5 sept 2002;30(2):331-9.
88. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev.* févr 2017;49(1):84-91.
89. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol.* 2002;7(4):357-64.
90. Artigas F, Nutt D, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull.* 2002;
91. Une introduction à la psychosociologie - broché - Jean-Marie Lange - Achat Livre | fnac [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://livre.fnac.com/a1380831/Jean-Marie-Lange-Une-introduction-a-la-psychosociologie?esl-k=sem-google%7cng%7cc504437537169%7cm%7ckpla888568829660%7cp%7ct%7cdc%7ca120693145164%7cg12499685677&gclid=Cj0KCQjwxdSHBhCdARIsAG6zhlWyF2ECdA1L5ZMf7FmGPPnlnadUiEZFgiJUI->

ja5q4t5iGZ5b0fkDAaAsI\_EALw\_wcB&gclsrc=aw.ds&oref=e37e8c0c-5679-daab-5c75-e151e9c4a8a3

92. Henrotte JG, Etevenon P, Verdeaux G. Les états de conscience modifiés volontairement. *La Recherche*. 1 déc 1972;29:1099-102.
93. Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLoS ONE*. 31 août 2010;5(8):e12412.
94. Swanson LR. Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 [cité 6 juill 2021];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00172/full>
95. Muthukumaraswamy SD, Carhart-Harris RL, Moran RJ, Brookes MJ, Williams TM, Errtizoe D, et al. Broadband Cortical Desynchronization Underlies the Human Psychedelic State. *J Neurosci*. 18 sept 2013;33(38):15171-83.
96. Kometer M, Vollenweider FX. Serotonergic Hallucinogen-Induced Visual Perceptual Alterations. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:257-82.
97. Preller KH, Vollenweider FX. Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:221-56.
98. Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*. févr 1994;51(2):98-108.
99. Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):505-19.
100. Sacred plants and visionary consciousness | SpringerLink [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11097-010-9157-z>
101. Frontiers | The induction of synaesthesia with chemical agents: a systematic review | Psychology [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2013.00753/full>
102. Patient Experiences of Psilocybin-Assisted Psychotherapy: An Interpretative Phenomenological Analysis - Alexander B. Belser, Gabrielle Agin-Liebes, T. Cody Swift, Sara Terrana, Neşe Devenot, Harris L. Friedman, Jeffrey Guss, Anthony Bossis, Stephen Ross, 2017 [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0022167817706884>
103. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *J Humanist Psychol*. 1 sept 2017;57(5):520-64.
104. Pokorny T, Preller KH, Kometer M, Dziobek I, Vollenweider FX. Effect of Psilocybin on Empathy and Moral Decision-Making. *Int J Neuropsychopharmacol*. sept 2017;20(9):747-57.

105. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Haijen E, Kaelen M, Watts R. Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology (Berl)*. févr 2018;235(2):547-50.
106. Dolder PC, Schmid Y, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2016;41(11):2638-46.
107. Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 nov 2011;25(11):1434-52.
108. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. août 2006;187(3):268-83; discussion 284-292.
109. Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Neuroticism is associated with challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Personal Individ Differ*. 15 oct 2017;117:155-60.
110. Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos J-MS, Johnson MW, Griffiths RR. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. déc 2016;30(12):1279-95.
111. Kuypers KPC, Riba J, de la Fuente Revenga M, Barker S, Theunissen EL, Ramaekers JG. Ayahuasca enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 2016;233(18):3395-403.
112. Natale M, Kowitt M, Dahlberg CC, Jaffe J. Effect of psychotomimetics (LSD and dextroamphetamine) on the use of figurative language during psychoanalysis. *J Consult Clin Psychol*. 1978;46(6):1579-80.
113. Semantic activation in LSD: evidence from picture naming: *Language, Cognition and Neuroscience: Vol 31, No 10* [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23273798.2016.1217030>
114. Liechti ME, Dolder PC, Schmid Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2017;234(9-10):1499-510.
115. *Frontiers | LSD Increases Primary Process Thinking via Serotonin 2A Receptor Activation | Pharmacology* [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00814/full>
116. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med*. mai 2016;46(7):1379-90.

117. Lebedev AV, Kaelen M, Lövdén M, Nilsson J, Feilding A, Nutt DJ, et al. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp.* sept 2016;37(9):3203-13.
118. Sweat NW, Bates LW, Hendricks PS. The Associations of Naturalistic Classic Psychedelic Use, Mystical Experience, and Creative Problem Solving. *J Psychoactive Drugs.* déc 2016;48(5):344-50.
119. Fleming GWTH. Mescal Visions and Eidetic Vision. (*Amer. Journ. of Psychol.*, October, 1926.) Klüver, H. *J Ment Sci.* janv 1927;73(300):153-4.
120. Self unbound: ego dissolution in psychedelic experience | *Neuroscience of Consciousness* | Oxford Academic [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/nc/article/2017/1/nix016/3916730>
121. *Frontiers* | Looking for the Self: Phenomenology, Neurophysiology and Philosophical Significance of Drug-induced Ego Dissolution | *Human Neuroscience* [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00245/full>
122. Nour MM, Evans L, Nutt D, Carhart-Harris RL. Ego-Dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2016 [cité 12 juill 2021];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00269/full>
123. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol.* 2017;8:974.
124. Leary T, Alpert R, Metzner R, Pinchbeck D. *The Psychedelic Experience: A Manual Based on the Tibetan Book of the Dead.* Citadel; 2017. 144 p.
125. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* août 2008;22(6):603-20.
126. Amazon.com: DMT: The Spirit Molecule: A Doctor's Revolutionary Research into the Biology of Near-Death and Mystical Experiences (9780892819270): Rick Strassman: Books [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.amazon.com/DMT-Molecule-Revolutionary-Near-Death-Experiences/dp/0892819278>
127. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000097.
128. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* nov 2006;67(11):1735-40.
129. Costa PT, Bagby RM, Herbst JH, McCrae RR. Personality self-reports are concurrently reliable and valid during acute depressive episodes. *J Affect Disord.* déc 2005;89(1-3):45-55.

130. The relationship between nature relatedness and anxiety - Patricia Martyn, Eric Brymer, 2016 [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105314555169>
131. Cervinka R, Röderer K, Hefler E. Are nature lovers happy? On various indicators of well-being and connectedness to nature. *J Health Psychol.* 22 août 2011;17:379-88.
132. Piff PK, Dietze P, Feinberg M, Stancato DM, Keltner D. Awe, the small self, and prosocial behavior. *J Pers Soc Psychol.* 2015;108(6):883-99.
133. Strunk DR, Lopez H, DeRubeis RJ. Depressive symptoms are associated with unrealistic negative predictions of future life events. *Behav Res Ther.* juin 2006;44(6):861-82.
134. Beck AT. *Depression: clinical, experimental, and theoretical aspects.* New York: Hoeber Medical Division, Harper & Row; 1967.
135. Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R, Reinecke A, et al. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry.* oct 2009;166(10):1178-84.
136. Tranter R, Bell D, Gutting P, Harmer C, Healy D, Anderson IM. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord.* nov 2009;118(1-3):87-93.
137. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl).* févr 2018;235(2):459-66.
138. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis | *Molecular Psychiatry* [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/mp201424>
139. A functional anatomical study of unipolar depression | *Journal of Neuroscience* [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.jneurosci.org/content/12/9/3628>
140. Corrigan K, Haran M, McCandliss C, McManus R, Cleary S, Trant R, et al. Psychedelic perceptions: mental health service user attitudes to psilocybin therapy. *Ir J Med Sci.* 15 juin 2021;
141. Tai SJ, Nielson EM, Lennard-Jones M, Johanna Ajantaival R-L, Winzer R, Richards WA, et al. Development and Evaluation of a Therapist Training Program for Psilocybin Therapy for Treatment-Resistant Depression in Clinical Research. *Front Psychiatry.* 2021;12:586682.
142. Garcia-Romeu A, Barrett FS, Carbonaro TM, Johnson MW, Griffiths RR. Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* avr 2021;35(4):353-61.

143. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*. nov 2018;142:143-66.
144. Johansen P-Ø, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2015;29(3):270-9.
145. Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and mental health: a population study. *PloS One*. 2013;8(8):e63972.

## Annexe 1 : Check-list PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Titre
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	4ème de couverture
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	2-25
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	26
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	27
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	27
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	27-28
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27-28
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	28
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #6)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	29-30
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	29-30
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	32-54
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	32-54
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	54
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	55-56
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	65-67
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	27
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

**AUTEUR : Nom : Miramon**

**Prénom : Baptiste**

**Date de soutenance : 20 Octobre 2021**

**Titre de la thèse : Potentiel thérapeutique de la psilocybine dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux : une revue de littérature**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Psychiatrie**

**DES + spécialité : Psychiatrie**

**Mots-clés : psychédélique, santé mentale, psychiatrie, psilocybine, dépression, trouble anxieux**

**Résumé :**

**Introduction :** Les troubles dépressifs et les troubles anxieux sont des pathologies de santé mentale présentant une prévalence importante et occasionnant des handicaps sociaux non négligeables. Il existe un regain d'intérêt de la communauté scientifique concernant les applications des substances psychédéliques en santé mentale, notamment au sujet de l'utilisation de la psilocybine pour le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux.

Notre objectif était de dresser un état des lieux de la recherche en effectuant une revue systématique de la littérature en ce qui concerne l'utilisation de la psilocybine dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux.

**Méthodes :** La base de données MEDLINE a été explorée jusqu'en Juillet 2021 en utilisant l'algorithme « psiloc\* AND (depress\* OR anxi\* OR phobi\* OR panic OR obsess\* OR compuls\*) ». Seuls les essais interventionnels ont été inclus.

**Résultats :** A partir des 277 articles identifiés, 10 ont été inclus. La psilocybine faisait la preuve de sa sécurité d'emploi et de son efficacité dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés contre placebo et démontrait sa non-infériorité contre un traitement de référence de cette pathologie, l'escitalopram. Cette efficacité était rapide et soutenue jusqu'à plusieurs mois après administration. Une efficacité était également mise en évidence pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants aux traitements. Concernant les troubles anxieux, de nombreuses études étudiaient les effets de la psilocybine dans cette pathologie chez des populations atteintes de cancer. Là aussi, la psilocybine faisait la preuve de sa sécurité d'emploi et d'une efficacité rapide et soutenue dans le temps. Enfin, à propos des TOC, l'emploi de psilocybine permettait une diminution rapide de l'intensité des troubles après administration.

**Conclusion :** Ces publications sont en faveur d'un effet thérapeutique de la psilocybine pour le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux. Cependant, des études de plus grand niveau de preuve sont souhaitable afin de pouvoir extrapoler ces résultats à la population générale. Ainsi, de nombreux protocoles de recherche sont à ce jour à l'étude et devraient pouvoir appuyer ces résultats.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur VAIVA Guillaume**

**Assesseurs : Docteur COUSU Emma**

**Directeur de thèse : Docteur HERNOUT Julien**