

UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2023/2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Les modalités pratiques de la psychothérapie assistée aux psychédéliques  
en psychiatrie

*Une revue narrative de la littérature*

Présentée et soutenue publiquement le 16/04/2024 à 18h30

au Pôle Recherche

par **Salim CHARIF**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur** Renaud JARDRI

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur** Lucie BERKOVITCH

**Monsieur le Docteur** Bruno ROUX

**Monsieur le Docteur** Pantelis LEPTOURGOS

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur** Renaud JARDRI

---

# **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 ABREVIATIONS .....   | 6  |
| RESUME .....   | 7  |
| INTRODUCTION : .....   | 9  |
| Définition des psychédéliques : .....  | 9  |
| Classification substances des psychédéliques : .....                             | 10 |
| Contexte historique : .....  | 12 |
| Usage dans les sociétés traditionnelles : .....                                  | 12 |
| La découverte des psychédéliques par le monde Occidental : .....                 | 14 |
| La Mescaline : .....   | 14 |
| La Psilocybine : .....   | 15 |
| Le LSD : .....   | 17 |
| L'Ayahuasca : .....  | 18 |
| La DMT : .....   | 19 |
| Premières recherches cliniques et usages thérapeutiques : .....                  | 21 |
| Paradigme psychotomimétique (ou psychodysleptique) : .....                       | 21 |
| Paradigme de la thérapie de choc : .....   | 22 |
| Paradigme de la thérapie psychédélique : .....                                   | 23 |
| Paradigme de la thérapie psycholytique : .....                                   | 24 |
| La régulation et la restriction des psychédéliques dans les années 60-70 : ..... | 24 |
| La renaissance de la recherche psychédélique contemporaine : .....               | 26 |
| Neuropharmacologie des psychédéliques : .....                                    | 29 |
| Phénoménologie de l'expérience psychédélique : .....                             | 39 |
| Le processus dynamique de dissolution du soi : .....                             | 39 |
| Echelle ASC (Altered States of Consciousness): .....                             | 41 |
| Echelle MEQ (Mystical Expérience Questionnaire) : .....                          | 44 |
| Echelle CEQ (Challenging Expérience Questionnaire) (89): .....                   | 45 |
| Echelle EBI (Emotional Breakthrough Inventory) (91): .....                       | 46 |
| Phénoménologie des mécanismes psychothérapeutiques : .....                       | 47 |
| Rôle de l'expérience mystique (mécanismes psycho-spirituels) : .....             | 47 |
| Rôle de l'expérience émotionnelle (mécanismes psycho-émotionnels) : .....        | 49 |

|  |     |
|--|-----|
| Introduction à la psychothérapie assistée aux psychédéliques :.....  | 51  |
| Facteurs extra-pharmacologiques : .....  | 52  |
| Etapas de la psychothérapie assistée aux psychédéliques :.....   | 54  |
| OBJECTIFS .....  | 55  |
| METHODES :.....  | 56  |
| Stratégie de recherche :.....  | 56  |
| Sélection des articles :.....  | 56  |
| RESULTATS .....  | 58  |
| Psilocybine :.....   | 58  |
| Psilocybine dans la dépression primaire :.....   | 76  |
| Psilocybine dans la dépression résistante : .....  | 128 |
| Psilocybine dans les troubles anxio-dépressifs secondaires à une maladie grave<br>(cancer) : .....                                     | 134 |
| Psilocybine dans les troubles obsessionnels compulsifs :.....  | 164 |
| Psilocybine dans le trouble dysmorphique corporel :.....   | 175 |
| Psilocybine dans l'addiction à l'alcool :.....   | 181 |
| Psilocybine dans l'addiction au tabac : .....  | 199 |
| LSD :.....   | 208 |
| LSD dans le traitement du trouble anxieux lié ou non à une maladie grave : .....   | 212 |
| LSD dans le traitement du trouble anxieux lié à une maladie grave :.....   | 221 |
| DISCUSSION.....  | 228 |
| Synthèse de l'efficacité la Psychothérapie assistée aux psychédéliques : .....   | 228 |
| Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques dans la dépression :<br>.....  | 229 |
| Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques sur les troubles<br>anxieux et dépressifs liés à une maladie grave : ..... | 231 |
| Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques dans le trouble<br>obsessionnel compulsif :.....                           | 232 |
| Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques dans le trouble<br>dysmorphique corporel : .....                           | 232 |
| Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques dans les troubles liés à<br>l'usage de substances : .....                  | 233 |
| Facteurs prédictifs de bonne réponse :.....  | 234 |

|   |     |
|---|-----|
| Conclusion sur les résultats d'efficacité : .....   | 234 |
| Synthèse des modalités pratiques de la Psychothérapie assistée aux psychédéliques : .....   | 236 |
| Critères de sélection des patients : .....  | 236 |
| Formation et qualification des thérapeutes : .....  | 240 |
| Modèle psychothérapeutique de la thérapie assistée aux psychédéliques : .....   | 254 |
| La phase de préparation : .....   | 255 |
| La séance d'administration : .....  | 263 |
| La phase d'intégration : .....  | 285 |
| Incorporation des différents courants psychothérapeutiques dans la thérapie psychédélique : .....                                     | 289 |
| Risques et effets indésirables liés aux psychédéliques : .....  | 302 |
| Synthèse des limites et des difficultés méthodologiques liées à l'évaluation de la psychothérapie assistée aux psychédéliques : ..... | 313 |
| Tailles d'échantillon : .....   | 313 |
| Biais de sélection : .....  | 314 |
| Durée du suivi et comparabilité des résultats : .....   | 315 |
| Mise en aveugle et maintien de l'insu : .....   | 316 |
| Biais d'attente : .....   | 318 |
| Effet placebo : .....   | 320 |
| Evaluation de l'effet de la psychothérapie : .....  | 321 |
| Incertitude concernant les mécanismes d'action : .....  | 323 |
| CONCLUSION .....  | 324 |
| Références bibliographiques .....   | 326 |
| ANNEXES .....   | 342 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

5HT2A-R: 5-hydroxytryptamine 2A receptor

ACT: Acceptance and Commitment Therapy

AMPA-R : alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate receptor

AVC : accident vasculaire cérébral

BDD-YBCOS: Body Dysmorphic Disorder Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

BDI: Beck Depression Inventory

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

BU : Bandelette urinaire

CIA: Central Intelligence Agency

DBT: Dialectical and Behavioral Therapy depression rating scale

DMN : Default Mode Network

DMT: Dimethyltryptamine

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders

ECG : Electrocardiogramme

ECT : Electro-convulsivothérapie

EDC : Episode dépressif caractérisé

FDA: Food and Drugs Administration

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale

HAM-D: Hamilton Depression rating scale

IC : intervalle de confiance

IM : intra-musculaire

IMC : Indice de masse corporel

IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LSD: Lysergic acid Diethylamide

MADRS: Montgomery and Asberg

MAPS: Multidisciplinary Association for psychedelic studies

MEQ : Mystical Expérience Questionnaire

MINI : mini international neuropsychiatric interview

PO : per os

QIDS: Quick inventory of depressive

SCID: structured clinical interview for DSM

STAI: Spielberger State Anxiety Inventory symptomatology

TCC : thérapie cognitive-comportementale

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

YBCOS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

# RESUME

**Introduction :** Etant donné l'importance des facteurs extra-pharmacologiques pour moduler la qualité de l'expérience psychédélique et garantir une bonne réponse thérapeutiques notre objectif est de passer en revue les essais cliniques contemporains sur la psychothérapie assistée aux psychédéliques classiques pour en dégager les modalités pratiques psychothérapeutiques et d'évaluer leur efficacité, leur sécurité et leurs limites.

**Méthode :** La base de données pubmed/medline a été interrogée avec les mots-clés liés aux psychédéliques classiques 'Psilocybin', 'LSD', 'Ayahuasca', 'DMT', 'Mescaline' du 1er janvier 1990 au 1er décembre 2023. Seuls les essais thérapeutiques interventionnels avec la psilocybine et le LSD sur des patients atteints de troubles psychiatriques ont été inclus.

**Résultats :** A partir de 232 articles identifiés 21 essais thérapeutiques ont été inclus pour analyse dans notre revue.

Toutes les études sauf 2 retrouvent des réponses thérapeutiques cliniquement significatives pour la thérapie assistée aux psychédéliques dans le traitement de la dépression primaire, la dépression résistante, les troubles anxio-dépressifs liées aux maladies graves, le trouble obsessionnel compulsif, le trouble dysmorphique corporel, la dépendance à l'alcool et la dépendance au tabac.

Toutes les études utilisent un cadre psychothérapeutique non-spécifique avec une phase de préparation, d'administration et d'intégration centrées sur l'alliance thérapeutique, le soutien interpersonnel et une attention particulière au contexte environnemental avec de la musicothérapie lors de la prise. Certaines études ont incorporé d'autres courants psychothérapeutiques complémentaires tels que l'approche psychodynamique, des thérapies comportementales et cognitives, des thérapies basées sur la pleine conscience ou des thérapies existentielles.

Les principaux effets secondaires retrouvés étaient pour la plupart mineurs, transitoires et résolutifs (anxiété, nausées, céphalées). Les effets secondaires graves aigus ou persistants liés aux psychédéliques sont minimisés par une bonne sélection des patients, une bonne préparation et un bon soutien interpersonnel pendant et après l'expérience.

Les principales limites de la psychothérapie assistée aux psychédéliques sont liées aux biais méthodologiques des essais cliniques, au manque d'évaluation rigoureuse de l'efficacité des différents éléments psychothérapeutiques et aux connaissances limitées sur les mécanismes d'action thérapeutiques ou les facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique.

*“To make biological survival possible, Mind at Large has to be funnelled through the reducing valve of the brain and nervous system. What comes out at the other end is a measly trickle of the kind of consciousness which will help us to stay alive on the surface of this particular planet. To formulate and express the contents of this reduced awareness, man has invented and endlessly elaborated those symbol-systems and implicit philosophies which we call languages. Every individual is at once the beneficiary and the victim of the linguistic tradition into which he or she has been born -- the beneficiary inasmuch as language gives access to the accumulated records of other people's experience, the victim in so far as it confirms him in the belief that reduced awareness is the only awareness and as it be-devils his sense of reality, so that he is all too apt to take his concepts for data, his words for actual things.”*

- Aldous Huxley, *The Doors of Perception*



# INTRODUCTION :

## Définition des psychédéliques :

« Psychédélique classique » est le terme utilisé pour désigner un ensemble de substances hallucinogènes sérotoninergiques agonistes du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> comprenant le LSD (dérivé de l'ergot de seigle), la Psilocybine (dérivée des champignons hallucinogènes de la famille Psilocybe), la DMT (dérivé de plusieurs plantes et retrouvée dans le breuvage de l'Ayahuasca) et la Mescaline (dérivé des cactus hallucinogènes du Peyote et du San Pedro).(1) (2)

Les psychédéliques non-classiques agissant par d'autres mécanismes pharmacologiques comprennent d'autres substances : empathogènes comme la MDMA, dissociatifs comme la Kétamine ou hallucinogènes comme l'Ibogaine, la Salvia Divinorum.(3)

Les substances psychédéliques sont capables d'induire des modifications des perceptions sensorielles, des émotions et des cognitions plus ou moins marquées, accompagnées d'un état modifié de conscience caractérisé par une expérience subjective de « dissolution de l'ego »(2).

Les psychédéliques les plus étudiés aujourd'hui en clinique à des fins thérapeutiques sont : la Psilocybine, le LSD, l'Ayahuasca, la DMT et la MDMA.(3)

Dans notre recherche nous nous intéressons notamment à l'usage thérapeutique des psychédéliques classiques les plus étudiés en recherche clinique à savoir: la psilocybine, le LSD, la DMT et l'Ayahuasca.

## Classification substances des psychédéliques :

La classification psychopharmacologique des substances psychédéliques a historiquement évolué au fil du temps.

La première classification des psychédéliques remonte au pharmacologue Allemand Louis Lewin en 1924 qui utilise le terme *phantastica* pour catégoriser les psychédéliques à côté des 4 autres catégories de psychotropes : euphorica, inebriantia, hypnotica et excitantia.(4) Il fut le premier à vouloir distinguer les expériences mystiques ou visionnaires attribués à la prise de ces substances par rapport aux états pathologiques délirante ou psychotiques.

Les psychédéliques sont ensuite identifiés par Henry Ey en 1934 de manière nosologique comme des substances « hallucinogènes » car capables de produire des hallucinations, des délires et des altérations de l'humeur. Ils étaient alors considérés comme des psychotomimétiques et utilisés comme modèle pour mieux étudier la psychose(5).

Le paradigme psychotomimétique a cependant été remis en question par plusieurs études(6), l'expérience psychédélique se rapprochant plus de l'illusion ou de l'onirisme que d'une véritable psychose.(7)

Selon la classification de Delay et Deniker établie en 1957, les psychédéliques sont considérés comme des « psychodysléptiques » (effet perturbateur psychique) par contraste avec les psycholéptiques (effet sédatif) et les psychoanaleptiques (effet stimulant).(8)

Le terme d'hallucinogènes est repris dans la classification des psychotropes de Pelicier et Thuillier en 1991 (une modernisation de la classification de Delay et Deniker) par opposition aux dépresseurs et aux stimulants.(9)

Le terme de 'psychédélique' est ensuite proposé par le psychiatre Humphrey Osmond lors d'une réunion de l'Académie des Sciences de New York en 1956. Ce terme fut inspiré de ses correspondances avec l'écrivain Aldous Huxley (célèbre pour son livre *The Doors of Perception* décrivant l'expérience psychédélique) qui proposa d'abord le terme de phanérothyme (du grec *phaneroein* visible *thyme* humeur), Humphrey Osmond propose alors en réponse le terme psychédélique (du grec *psyche* esprit *delein* révéler) qui représenterait le potentiel des psychédéliques à révéler les aspects refoulés du psychisme.(10)

Le terme « psychédélique » sera ensuite repris et popularisé par le psychologue américain Timothy Leary dans les années 60 et sera adopté par la communauté scientifique, préféré au terme d'hallucinogène jugé trompeur et réducteur car ne mettant l'accent que sur les propriétés hallucinogènes de ces substances.(11)

Plus récemment le terme « enthéogène » (du grec *entheos* inspiré du divin *genesthai* devenir) est apparu pour désigner les psychédéliques. Il fut proposé par Carl Ruck et al en 1979 pour reconnaître leur potentiel à produire des expériences mystiques ayant une signification spirituelle faisant allusion à leur rôle sacré dans les rituels chamaniques chez les sociétés traditionnelles.(12) Ce terme voulant marquer une distance avec la stigmatisation du terme psychédélique (associé à la contre-culture hippie des années 60) est cependant beaucoup moins adopté par la communauté scientifique.

Enfin les termes « empathogène » et « entactogène » sont proposés par le pharmacologue américain David Nichols dans les années 80 pour mettre en évidence les propriétés de certains psychédéliques à générer de l'empathie et à favoriser le contact humain mais ces termes sont principalement attribués à la MDMA.(13)

## **Contexte historique :**

### **Usage dans les sociétés traditionnelles :**

Les plantes psychédéliques ont été utilisées par des cultures indigènes depuis des millénaires. Elles sont traditionnellement consommées dans un cadre rituel sacré (rites de passage, divination, cérémonies religieuses) et à des fins de guérison chamanique (ces deux usages étant entremêlés), par diverses sociétés traditionnelles à travers le monde mais plus particulièrement dans l'Amérique centrale et latine. (14)

Les champignons à psilocybine étaient rituellement consommés par le peuple Mazatèque de la région montagneuse du Oaxaca au Mexique. Le breuvage de l'Ayahuasca est connu pour être traditionnellement consommé dans le bassin Amazonien, particulièrement au Pérou. Le cactus à mescaline du Peyote était consommé dans un cadre religieux par les tribus amérindiennes du Rio Grande Valley. Et le cactus à mescaline du San Pedro était traditionnellement consommé dans la région des Andes. (15) (16)

Ces plantes étaient considérées comme des agents enthéogènes et leurs usages étaient donc hautement structurés, guidés et codifiés par des règles et des tabous concernant leur usage inapproprié.(17) Cependant avec la colonisation espagnole de l'Amérique ces usages traditionnels ont été réprimés par l'église catholique et ont fini par être occultés. Mais certains de ces usages rituels persistent encore aujourd'hui

avec un syncrétisme chrétien et chamanique dans des régions où ces plantes ont acquis un statut d'héritage culturel (tel que l'Ayahuasca ou le San Pedro au Pérou).(18)

Certains principes issus de ces usages traditionnels ont pu inspirer les recommandations d'utilisation thérapeutique moderne des psychédéliques dans un cadre clinique, tels que l'importance d'être guidé par un thérapeute lors de l'administration ou l'appréciation et la révérence face aux effets psychoactifs puissants des psychédéliques. Il semblerait aussi que la neuropharmacologie unique des substances psychédéliques et leur potentiel à occasionner des expériences profondément significatives (qualifiées d'expériences spirituelles ou mystiques dans la culture occidentale), aurait contribué à la formation de pratiques convergentes à travers différentes cultures entourant leur usage.(19)



Figure 1 "Lancha Fantasma" - Pablo Amoringo : peinture visionnaire représentant une scène de prise rituelle d'ayahuasca avec la cosmologie du chamanisme péruvien (20)

## La découverte des psychédéliques par le monde Occidental :

### *La Mescaline :*

Il existe une quarantaine d'espèces de cactus hallucinogènes contenant de la Mescaline retrouvés essentiellement en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Les plus connus sont le Peyote (du nahuatl *brillant*) ou de son nom botanique *Lophophora williamsii* dans la région du Rio Grande au Texas et au Nord du Mexique dont des restes archéologiques indiquant son usage psychotrope sont retrouvés datant de 3700 av J.-C., et le San Pedro ou *Trichocereus pachanoi* dans les Andes Péruviennes utilisé dans des rites chamaniques depuis près de 2000 ans.

Le Peyote est découvert pour la première fois lors de la conquête espagnole de l'Amérique. (20) En 1620 l'usage du peyotl est interdit par un édit catholique car considéré comme « contraire à la pureté et la sincérité » de la foi catholique. Son usage se poursuivra néanmoins de façon plus ou moins clandestine. Mais ce n'est qu'à la fin du XIXe siècle que des médecins et des scientifiques commencent à s'intéresser à ce cactus et à publier des articles scientifiques sur ses effets et sa composition, tels que le médecin américain S. Weir Mitchell (père de la neurologie américaine)(21), le pharmacologue Allemand Louis Lewin(22), le psychologue Américain William James(23) ou encore le médecin psychologue Britannique Havelock Ellis(24). La mescaline (substance active du Peyote) fut ensuite isolée par le chimiste et pharmacien Allemand Arthur Heffter(25) puis synthétisée par le chimiste Autrichien Ernst Spath et commercialisée par les laboratoires Merck et Roche à partir de 1919 sous forme de **sulfate de mescaline** ou chlorhydrate de mescaline(26), ce qui a permis le développement de la recherche clinique sur la mescaline.(27)

### *La Psilocybine :*

Les premières découvertes occidentales de l'ingestion rituelle de champignons hallucinogènes ont lieu lors de la conquête et la colonisation espagnole de l'Amérique. Ces champignons hallucinogènes étaient appelés *Teonanacatl* (du nahuatl « chair des dieux ») et *medicina* par les peuples autochtones du Mexique mais ils étaient présentés comme des agents démoniaques par les colons espagnols évangélisateurs qui ont combattu leur usage pendant près de 400 ans.(28)

Ce n'est que quelques siècles plus tard en 1938 que le botaniste américain Richard Evans Schultes se rend au Mexique et identifie plusieurs espèces de champignons psilocybe (dont *Psilocybe Cubensis*) et publiant ses résultats dans des articles parus en 1939 et 1940 où est décrit l'existence d'un rituel sacré autour de ces champignons.(29)  
(30)

Puis c'est en 1953 que l'ethnomycologue américain Robert Gordon Wasson se rend chez les Indiens Mazatèques au Mexique pour y recueillir des champignons psilocybe. L'année suivante il fait la rencontre d'une *curandera* appelée Maria Sabina dans le village de Huautla de Jimenez qui l'initia à une cérémonie rituelle de *teonanacatl* avec son épouse où ils ingèrent 6 paires de champignons psilocybe *caerulescens* chacun. A son retour à New York il publia le récit de son séjour dans le magazine *Life* en 1957 et il mena une campagne internationale (conférences, expositions, entretiens) pour faire connaître les champignons psilocybe dans le monde entier inspirant le mouvement culturel psychédélique.(31) Gordon Wasson enverra également les champignons récoltés lors de son séjour au grand mycologue Français Roger Heim, Professeur au Museum d'Histoire Naturelle à Paris. Ce dernier publiera alors en 1956 la première



description botanique précise des champignons psilocybe et identifie plusieurs espèces dont *psilocybe mexicana* après son voyage au Mexique(32). Il publiera plusieurs articles(33) et un ouvrage fondamental avec Wasson en 1958 intitulé « Les champignons hallucinogènes du Mexique »(34).



Figure 2 La curandera Maria Sabina offre le champignon à psilocybine à Gordon Wasson lors de son expédition au Mexique en 1953

Planche d'illustration tirée de Roger Heim, *Nouvelles investigations sur les champignons hallucinogènes*, avec la collaboration de R. Cailleux, R. Gordon Wasson, P. Thévenard, Paris, édition du Muséum d'histoire naturelle, 1966 (d.r).



En 1957 Roger Heim envoie à son tour un lot de champignons psilocybe à Albert Hoffman (alors célèbre pour avoir synthétisé le LSD à partir de l'ergot de seigle) pour l'identification chimique de leurs composants. Hoffman réussit donc à identifier en 1958 les 2 composants psychoactifs des champignons psilocybe : la psilocybine et la psilocine, des agonistes sérotoninergiques appartenant à la classe des tryptamines. La psilocybine sera donc commercialisée par le laboratoire Sandoz l'année suivante sous forme de d'ampoules et de comprimés de 2mg et 5mg appelés **Indocybine**, jusqu'en 1965.(35)



## *Le LSD :*

Le LSD est synthétisé en 1938 par le chimiste Albert Hoffman travaillant pour le laboratoire Sandoz à Bale en Suisse sous la direction du chimiste Arthur Stoll. Dans le cadre de recherches portant sur l'ergot de seigle afin de développer un stimulant pour le système circulatoire, il synthétise le 25<sup>e</sup> dérivé de l'acide lysergique (LSD-25) dont il découvrira les propriétés psychédéliques en ingérant 250mcg de LSD le 19 Avril 1943. Ce jour deviendra célèbre sous le nom de « Bicycle Day », puisque sous les effets psychodysléptiques de la substance il décida de quitter son laboratoire et de rentrer chez lui à vélo pendant que l'expérience s'intensifiait.

Après cela, Hoffman a reconnu l'intérêt psychothérapeutique du LSD. Le LSD sera commercialisé à partir de 1947 sous le nom de **Delysid** destiné à un usage psychiatrique et sera envoyé à plusieurs équipes de recherche. Cela entrainera un essor de la recherche clinique et des applications thérapeutiques. Hoffman resta toutefois critique par rapport à l'abus du LSD et des psychédéliques pendant le mouvement culturel psychédélique des années 60 et reconnaissait les dangers du mésusage. (35)



*Figure 3 Synthèse du LSD par Albert Hoffman dans le laboratoire Sandoz à Bale, Suisse*

### *L'Ayahuasca :*

*Ayahuasca* est un terme Quechua qui signifie « liane de l'esprit » et désigne à la fois le breuvage et l'une des principales plantes utilisées pour sa préparation la *Banisteriopsis Caapi*. Le breuvage de l'ayahuasca occupe une place centrale dans la médecine chamanique et la mythologie des peuples du bassin amazoniens.(36) Certaines preuves archéologiques indiquent que la consommation rituelle de plantes psychoactives comprenant l'ayahuasca dans le bassin Amazonien remonte à 2000 ans av. J.-C.(36). On retrouve les premières références occidentales à l'ayahuasca chez les missionnaires Jésuites au XVIIe siècle durant la colonisation espagnole. Ils désignaient l'ayahuasca comme une « dangereuse potion diabolique » utilisée pour « la divination et la sorcellerie ». (37)

C'est ensuite le botaniste Anglais Richard Spruce lors de son expédition en Amazonie en 1852 qui va documenter scientifiquement la plante *Banisteriopsis Caapi* pour la première fois et les cérémonies d'ayahuasca de diverses populations amazoniennes du Brésil, de la Colombie, du Venezuela, du Pérou, de la Bolivie et de l'Equateur(38). Ses travaux furent complétés par plusieurs anthropologues qui ont pu comptabiliser 72 peuples indigènes du bassin amazonien qui utilisent l'ayahuasca.(39)

Spruce envoya des échantillons de *Banisteriopsis Caapi* en Angleterre pour une analyse chimique et la substance active de l'ayahuasca fut d'abord nommée « télépathine » en référence aux pouvoirs de clairvoyance, prémonition et de télépathie qui lui étaient attribués par les populations indigènes.(40)

En 1928 Louis Lewin conduit des expérimentations sur la plante et parvient à extraire cette même substance qu'il nommera « banisterine »(41). Il découvrira plus tard qu'il

s'agit de la harmine déjà connue à l'époque comme un IMAO-A réversible, et d'autres alcaloïdes de la même famille sont identifiées dans la plante : la harmaline et la tetrahydroharmine.(42)

En 1957 les chimistes Américains Francis Hochstein et Anita Paradies identifient une autre substance active du breuvage de l'ayahuasca la dimethyltryptamine (DMT)(43). Cette découverte est confirmée par le pharmacologue Français Jacques Poisson en 1965 qui isola la DMT à partir d'une plante utilisée dans la préparation de l'ayahuasca(44). Cette plante du breuvage de l'ayahuasca contenant la DMT est identifiée plus tard comme la *Psychotria Viridis* (ou Chacruna) par l'équipe du pharmacologue Américain Ara Der Marderosian.(45) C'est dans les années 80 que l'ethnopharmacologue Américain Dennis McKenna postule le rôle synergique de l'association des harmines contenues dans *Banisteriopsis Caapi* comme inhibiteurs de la dégradation de la DMT contenue dans *Psychotria Viridis* et responsable des effets psychédéliques.(46)

### *La DMT :*

La première référence historique à la consommation de préparations de tabac à inhaler à base de DMT vient d'un moine espagnol lors d'une expédition à l'île de Haïti en 1496.

Il observa chez les Indiens Taino l'inhalation d'une poudre enthéogène puissante appelée « cohoba » ou « yopo ». Il décrit (47) :

« ce produit était tellement puissant que ceux qui le prennent perdent la conscience »

Le yopo était préparé à partir des graines d'*Anadenanthera peregrina*. D'autres préparations étaient réalisées à partir de plantes contenant de la DMT du genre *Mimosa*

ou *Virola* et consommées par les peuples indigènes du bassin amazonien sous forme de poudre par inhalation nasale ou sous forme de breuvages comme le Vinho de Jurema (Vin de Jurema) ou l'Ayahuasca. (48)

La DMT est d'abord synthétisée en laboratoire par le chimiste Canadien Richard Manske qui la nomme « nigerine ». (49) Elle est ensuite extraite et isolée dans sa forme naturelle à partir de la *Mimosa tenuiflora* en 1946 et la *Anadenanthera peregrina* en 1955(50) . Elle est ensuite identifiée dans une cinquantaine d'espèces de plantes différentes et à l'état endogène dans le cerveau des mammifères y compris chez l'Homme.(51)

Les propriétés psychédéliques de la DMT ne sont découvertes qu'en 1956 par le psychiatre Hongrois Stephen Szara dans une étude clinique qui conclut que la DMT a les mêmes effets psychoactifs que la mescaline et le LSD chez des sujets sains.(52) Cette étude permet d'établir le lien entre la molécule de DMT et la consommation rituelle des préparations à base de plantes enthéogènes chez les sociétés traditionnelles.

La DMT est ensuite identifiée en 1957 comme un principe actif dans le breuvage de l'ayahuasca.(43)

En 1983 le chercheur Ken Nelson (sous le pseudonyme d'Albert Most) décrit l'inhalation rituelle du venin du crapaud *Incilius* ou *Bufo Alvarius* chez les indigènes autour du désert de Sonora au Mexique(53). Des dérivés de la DMT telles que la 5-methoxy-DMT et la bufotenine sont identifiées dans les sécrétions de ce crapaud comme responsables de ces effets psychédéliques.(54)

## Premières recherches cliniques et usages thérapeutiques :

### *Paradigme psychotomimétique (ou psychodysleptique) :*

A partir des années 30s plusieurs grandes figures de la psychiatrie française telles que Henri Ey, Henri Claude, Jean Delay et Pierre Deniker conduisent des essais thérapeutiques avec plusieurs psychotropes dont les psychédéliques (appelés encore hallucinogènes ou psychodysleptiques à l'époque) y compris la mescaline, la psilocybine, les neuroleptiques, les anxiolytiques et les antidépresseurs à la fois dans une perspective thérapeutique et pour comprendre les processus neurobiologiques des troubles mentaux. Ces études étaient facilitées par les contributions des laboratoires pharmaceutiques pour l'extension de l'usage des psychotropes en psychiatrie et de leurs indications. Cette période correspond à la naissance de la psychopharmacologie moderne et à la découverte des premiers neuroleptiques.(55) Les propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine ont été notamment découverts grâce à son effet antagonisant contre effets de la mescaline.(56)

Jean Delay appréhenda la mescaline et la psilocybine selon le **modèle psychotomimétique** de 'psychose induite' considérant les psychédéliques comme des agents mimant la psychose par les hallucinations et les distorsions sensorielles et permettant l'exploration des états psychotiques. Il décrit les effets de la psilocybine dans plusieurs articles publiés dans les années 50 : « sur le plan psychique la psilocybine produit un état oniroïde avec dissolution des synthèses mentales, apparition de phénomènes psycho-sensoriels, libération de réminiscences et modifications de l'humeur ».(55) Ceci lui a permis de proposer la première hypothèse de l'origine neurobiologique de la psychose et des troubles mentaux.(57)

En 1955 la psychiatre Française Marie-Thérèse Wilhelm suite à ses expérimentations cliniques conclut que la mescaline avait pour effet d'aggraver le tableau clinique des patients et que « l'épreuve mescalinique » pouvait donc être utilisée comme outil diagnostique.(58)

Au niveau international dans les années 50 et 60 la recherche clinique sur les psychédéliques a porté sur des milliers de participants et a produit des centaines de publications. (59) (60) En 1949 aux Etats-Unis les psychiatres Max Rinkel et Robert Hyde ont mené une expérience où ils ont administré le LSD à des volontaires sains dans un but psychoto-mimétique afin de modéliser et d'étudier les symptômes de la schizophrénie.(61)

Le modèle psychotomimétique sera cependant délaissé au profit des applications thérapeutiques.

Des recherches sur les psychédéliques ont également été conduites par l'armée américaine et par la CIA en tant qu'agents psychodysléptiques incapacitants ou agents d'interrogation mais n'ont pas été concluantes.(19)

#### *Paradigme de la thérapie de choc :*

Dès les années 30 l'hôpital psychiatrique de Sainte Anne a mené des expérimentations cliniques et thérapeutiques sur les psychédéliques. Les psychiatres Français Henri Ey et Henri Claude publient un article en 1934 sur l'intérêt thérapeutique de la mescaline pour soigner la dépression avec l'administration sous-cutanée de 250 à 500mg de mescaline à des volontaires sains et à des patients psychiatriques. Dans le service de Jean Delay on dénombra plus d'une cinquantaine d'expérimentations cliniques.(62)

A l'époque les expérimentations thérapeutiques avec les psychédéliques étaient appréhendées selon le **modèle de la 'thérapie de choc'** consistant à administrer de fortes doses de psychédéliques sans considération pour le contexte ou la préparation dans le but de provoquer un choc thérapeutique pour sortir le patient de son état pathologique (on parle de 'choc mescalinique'). La première étude clinique avec le LSD est menée en Suisse en 1947 par le psychiatre Werner Stoll qui a administré le LSD à des patients schizophrènes dans un but de thérapie de choc mais sans efficacité.(11) Cette méthode n'a pas retrouvé d'effet thérapeutique convaincant et retrouvait de nombreux effets négatifs indésirables (angoisse, panique, paranoïa, état psychotique etc). Le paradigme de la thérapie de choc finit par être abandonné par la psychiatrie moderne pour des raisons éthiques.(63)

#### *Paradigme de la thérapie psychédélique :*

Les études thérapeutiques qui ont prévu un soutien psychothérapeutique lors de l'administration ont retrouvé des résultats plus positifs. Ces études menées notamment par les psychiatres Humphrey Osmond (1953), Walter Pahnke (1970) et Stanislav Grof (1970) ont évalué notamment le LSD dans le traitement de la détresse psychologique associée au cancer et dans le traitement de l'addiction à l'alcool et ont retrouvé des effets thérapeutiques persistants après l'expérience. C'est ainsi qu'a émergé le **modèle de la 'thérapie psychédélique'** consistant à administrer une dose élevée de psychédélique dans un contexte thérapeutique empathique et soutenant. Ce modèle sera repris dans les essais thérapeutiques contemporains sur la thérapie psychédélique. (64)

### *Paradigme de la thérapie psycholytique :*

L'autre modèle thérapeutique alternatif est le '**modèle psycholytique**' utilisant des faibles doses de psychédéliques en conjonction avec une psychothérapie d'orientation analytique afin d'accélérer la psychothérapie en facilitant la libération émotionnelle. Cette forme de thérapie est également désignée d'oniro-analyse. Depuis sa commercialisation en 1947, le LSD (Delysid) est rapidement employé en thérapie à des fins psycholytiques dans les cures d'analyse afin de favoriser l'émergence du matériel refoulé avant que son efficacité ne soit démontrée par des études expérimentales. Il existe cependant peu de preuves expérimentales pour ce modèle thérapeutique.(65)

### **La régulation et la restriction des psychédéliques dans les années 60-70 :**

Dans les années 60 les psychédéliques (LSD notamment) ont connu un usage récréatif croissant qui a conduit à un sensationnalisme médiatique important. Plusieurs chercheurs psychédéliques à Harvard comme Timothy Leary et Richard Alpert ont par conséquent été démis de leurs fonctions en 1963 à causes de leurs études non-conventionnelles sur les substances psychédéliques.

Timothy Leary et d'autres figures culturelles de la Beat Generation (Allan Ginsberg, William Burroughs, Jack Kerouac, Ken Kesey) aux Etats-Unis ont promu la consommation des psychédéliques par les jeunes générations de manière irresponsable à des fins révolutionnaires entraînant un mouvement contre-culturel de masse lié aux psychédéliques dans les années 60.



Dans cette vague d'utilisation récréative massive de psychédéliques par les jeunes générations plusieurs cas d'accidents liés aux psychédéliques ont été rapportés dans les médias (cas de suicides ou de psychoses induits par l'usage de psychédéliques) visant à mettre l'accent sur les dangers de ces produits.(19)

Tout cela a finalement conduit au déclenchement d'une campagne gouvernementale de « guerre contre les drogues » et la restriction de l'accès à ces substances avec notamment le 'Controlled Substances Act' en 1970 aux Etats-Unis qui a placé les substances psychédéliques en 'Schedule I' puis à l'échelle internationale avec la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes en 1971. Cette classification signifie qu'il n'existe pas d'usage médical accepté pour ces substances et qu'elles comportent un risque nocif et d'abus significatifs. Elle interdit également toute utilisation ou possession des psychédéliques sauf à des fins scientifiques et médicales très limitées, par des personnes dûment autorisées, dans des établissements scientifiques ou médicaux directement sous contrôle du gouvernement.(66)

Ces restrictions couplées avec le renforcement de la réglementation sur les essais thérapeutiques (suite au scandale du thalidomide notamment) et le retrait des financements du gouvernement ont marqué la fin des études sur la thérapie assistée aux psychédéliques.(67)

Cette restriction réglementaire des psychédéliques n'était cependant pas basée sur des données scientifiques mais sur la présomption de leurs risques potentiels.

Aujourd'hui les méthodes scientifiques modernes pour étudier la pharmacologie et la toxicité de ces substances remettent en question cette classification et ne montrent pas de lien entre le niveau de classification et leurs dangers réels.(66)

## La renaissance de la recherche psychédélique contemporaine :

Après près de 25 ans de quiescence, la recherche clinique sur les psychédéliques reprend progressivement dans les années 90 aux Etats-Unis avec Rick Strassman sur la DMT, et en Suisse avec Vollenweider sur le LSD. Pendant la période de quiescence, des expérimentations sur les animaux ont permis de comprendre les mécanismes neuropharmacologiques des psychédéliques et les premières études cliniques avaient pour but d'étudier les effets neurocognitifs, perceptuels, pharmacologiques, et les modèles de la psychose.(19)

Les recherches se sont progressivement enrichies au début du 21<sup>e</sup> siècle avec des études cliniques de neuro-imagerie, de psychopharmacologie et des hypothèses sur les mécanismes d'action psychologiques avec notamment Carhart-Harris, Griffiths et Vollenweider.(11)

Plusieurs petits essais cliniques de phase II ont ensuite été réalisés avec la psilocybine retrouvant des résultats préliminaires probants sur la sécurité et la tolérabilité des psychédéliques chez des volontaires sains puis chez des patients atteints de troubles psychiatriques. Ces études ont également mis en évidence une efficacité potentielle des psychédéliques dans divers troubles psychiatriques et addictologiques : le trouble dépressif, la détresse psychologique liée aux maladies grave et à la fin de vie, le trouble obsessionnel compulsif, l'addiction au tabac et à l'alcool.(11)

Dans les dernières années des études sur des échantillons de plus en plus larges et méthodologiquement rigoureuses ont vu le jour avec la psilocybine, le LSD et l'Ayahuasca, appuyant l'efficacité potentielle de la thérapie assistée aux psychédéliques dans les troubles psychiatriques susmentionnés. (11)

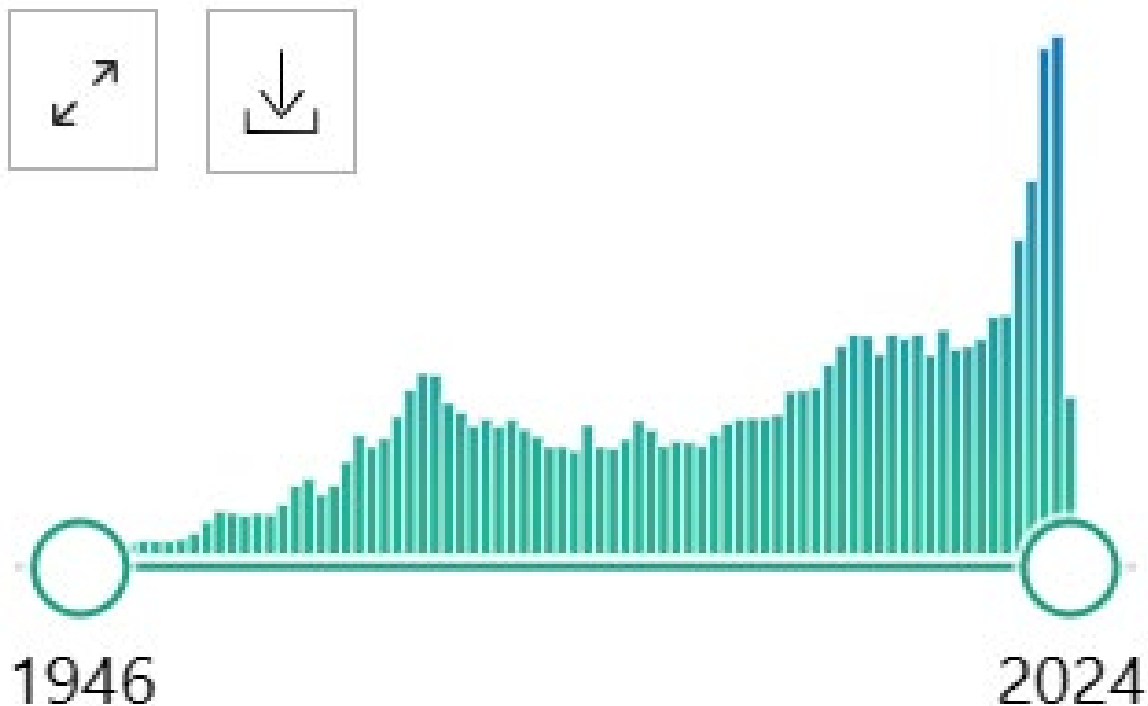


Figure 4 Évolution historique du nombre de publications scientifiques avec le mot-clé 'psychedelic' dans pubmed

Aujourd'hui parler encore de 'renaissance psychédélique' serait une expression inadaptée étant donné que cela fait déjà plus de 2 décennies que les recherches ont repris et qu'elles arrivent à leur maturité.

Les résultats d'efficacité des essais cliniques récents s'accompagnent également d'une évolution de la législation réglementaire sur les psychédéliques dans plusieurs pays.

Aux Etats-Unis la FDA a accordé la désignation de 'Breakthrough therapy' (thérapie révolutionnaire) à la psilocybine en 2018 dans le traitement de la dépression et de la dépression résistante et à la MDMA pour le traitement du trouble de stress post-

traumatique afin d'accélérer les processus de recherche clinique et d'autorisation de mise sur le marché.(68)

Au Canada l'accès exceptionnel à la psychothérapie assistée à la psilocybine et la MDMA à travers un programme d'accès spécial a été autorisé en 2022 au cas par cas à la demande du médecin en cas d'échec des traitements conventionnels.(69)

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2023 l'Australie est devenu le premier pays autorisant la prescription de psychothérapie assistée par psilocybine et MDMA par des psychiatres après demande d'une autorisation spéciale.(70)

## Neuropharmacologie des psychédéliques :

Les psychédéliques sérotoninergiques classiques comprennent 3 classes pharmacologiques principales :

1. Les indoléamines : psilocybine, DMT
2. Les ergolines : LSD
3. Les phenylalkylamines : mescaline

Ils sont caractérisés pharmacologiquement par leur principale action agoniste au niveau du récepteur 5HT2A (un des 14 sous-types de récepteurs à la sérotonine). L'activation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A au niveau cortical et sous-cortical a un effet excitateur qui semble médier la plupart des effets psychédéliques c'est-à-dire des altérations profondes de l'état de conscience, des perceptions, cognitions et émotions. L'intensité de l'expérience psychédélique serait ainsi corrélée au taux d'occupation des récepteurs 5HT2A.(71)



Figure 5 Répartition de l'expression des récepteurs 5HT2A au niveau cérébral(72)

Les psychédéliques semblent aussi induire une neuroplasticité cérébrale par l'activation glutamatergique secondaire à l'activation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> pouvant expliquer les effets persistants au long cours. Cette activité glutamatergique serait médiée par les récepteurs AMPA et l'expression de BDNF.(73)

Les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> sont le plus densément exprimés au niveau des aires associatives de haut niveau du cortex cérébral tel que le réseau du mode par défaut (beaucoup plus que dans les structures sous-corticales comme le thalamus, les ganglions de la base et l'hippocampe), et plus particulièrement dans les neurones pyramidaux de la couche V du cortex dont l'activité glutamatergique serait modulée par l'activation sérotoninergique des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>.

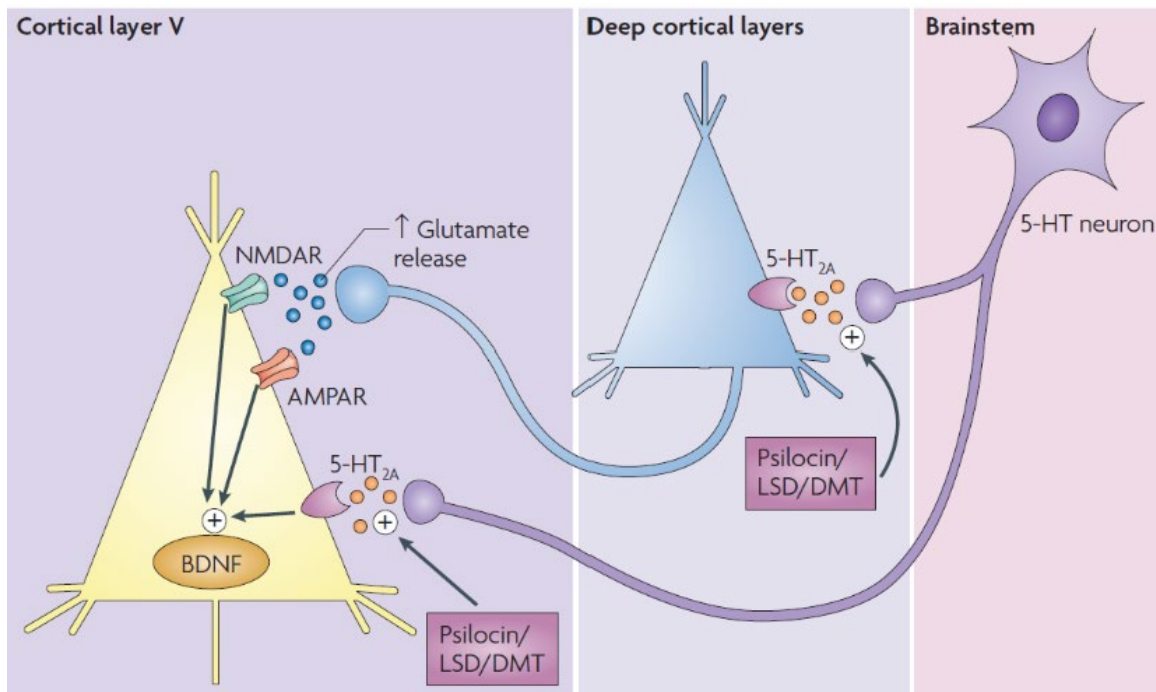


Figure 6 Activation des neurones corticaux 5HT<sub>2A</sub> par les psychédéliques

La signalisation liée au récepteur 5HT2A favoriserait la plasticité cérébrale, la flexibilité cognitive et la créativité et jouerait un rôle clé dans l'adaptation à l'environnement et le changement, notamment dans les situations de stress (mécanisme de 'coping').

Selon Carhart-Harris ce mécanisme se distinguerait de celui des traitements antidépresseurs ISRS dont l'action serait plutôt médiée par la signalisation du récepteur 5HT1A qui favoriserait la tolérance au stress et le coping passif. (72)

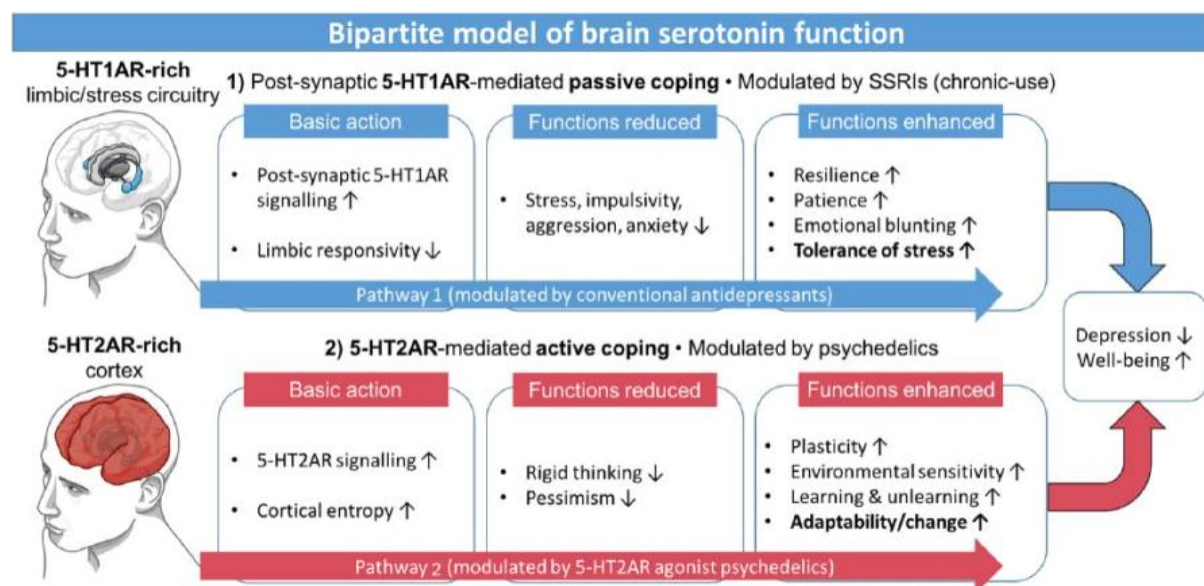


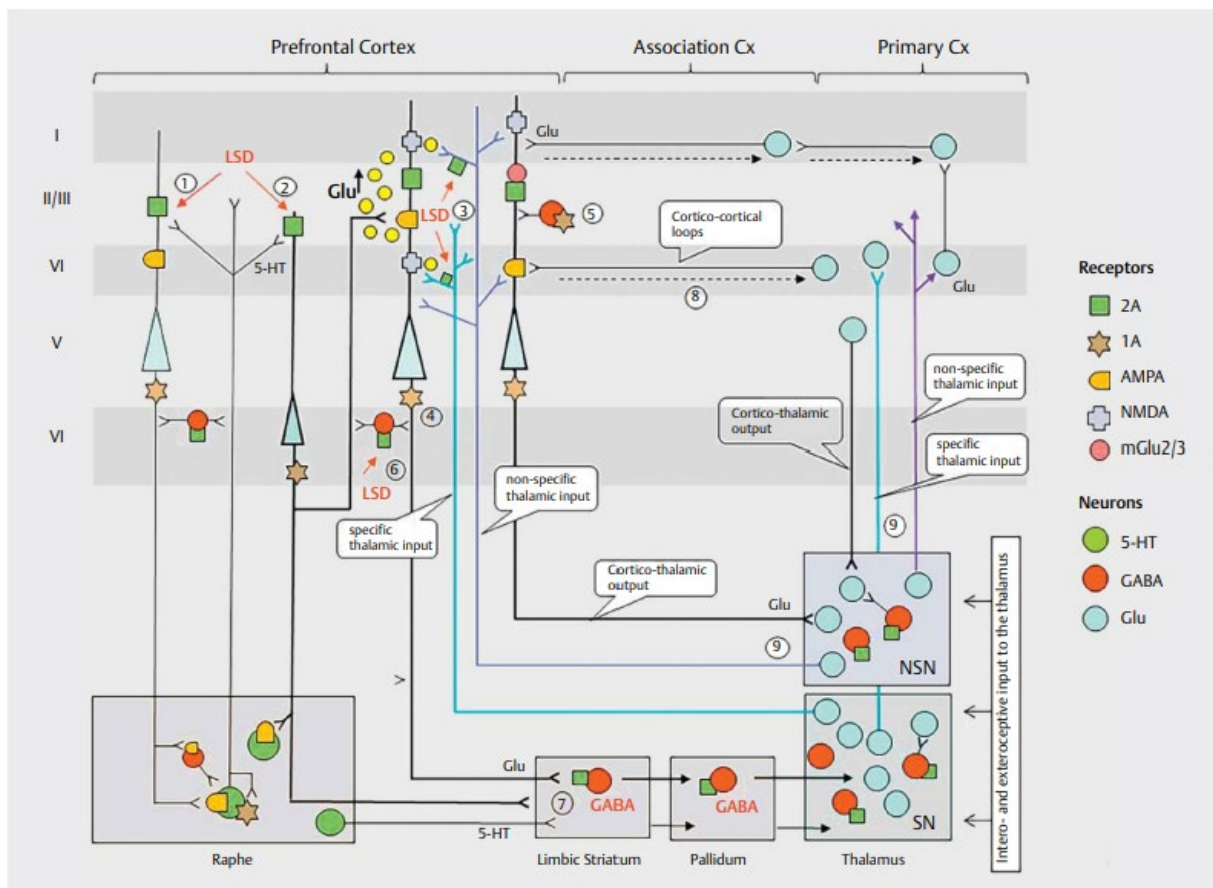
Figure 7 Différences des mécanismes d'action des récepteurs 5HT2A et 5HT1A (72)

Cette hypothèse est corroborée par les études neuro-fonctionnelles qui retrouvent que les patients qui ont reçu la psilocybine pour le traitement de la dépression montraient une augmentation de la réactivité amygdalienne aux stimuli émotionnels après traitement contrairement aux effets des ISRS. Cet effet serait persistant jusqu'à 1 mois après la prise de psilocybine et suggérerait que les psychédéliques favorisent la confrontation et le travail sur les émotions difficiles afin de les surmonter tandis que les ISRS atténuent les émotions difficiles. (74) (75)

L'activation corticale des récepteurs 5HT2A semble induire des modifications dans la connectivité fonctionnelle de différents réseaux cérébraux.

### Modifications dans le gating thalamique :

Les psychédéliques perturberaient le flux d'information thalamo-cortical dans la boucle de rétro-action cortico-striato-thalamo-corticale par stimulation des récepteurs 5HT2A et glutamatergiques des neurones pyramidaux du cortex qui font partie de cette boucle. Cela réduirait l'activité de 'gating' thalamique entraînant une surcharge d'informations arrivant au cortex et perturbant l'intégration corticale (hyperfrontalité). Cette augmentation du flux d'information 'bottom-up' provoquerait les effets d'altération des perceptions, des cognitions et de la conscience de soi.(71)



(71)

Figure 8 Action des psychédéliques sur la boucle cortico-striato-thalamo-corticale



## Le modèle du cerveau entropique :

Ce modèle élaboré par Carhart-Harris est basé sur la mesure de l'activité cérébrale par l'entropie selon la théorie de l'information appliquée à la neuroscience.

Il postule que l'état psychédélique est un état de conscience primitif/régressif qui correspond à une entropie élevée dans le fonctionnement et la connectivité cérébrale.

Cet état de conscience pourrait donc être considéré comme un état de transition critique (état charnière ou pivot) entre un état ordonné de la cognition cérébrale (état de conscience ordinaire avec une métacognition et une conscience de soi habituels) et un état plus malléable et flexible de la cognition (tels que le rêve ou la psychose) qui permettrait l'émergence d'insights accompagnés de divers phénomènes perceptifs favorisant la transformation psychologique.

Cette augmentation de l'entropie, qui passe par la désintégration des réseaux fonctionnels cérébraux, permettrait d'assouplir les cognitions rigides retrouvés dans certaines psychopathologies telles que la dépression, l'addiction, le trouble obsessionnel compulsif en favorisant la transformation thérapeutique.(76)

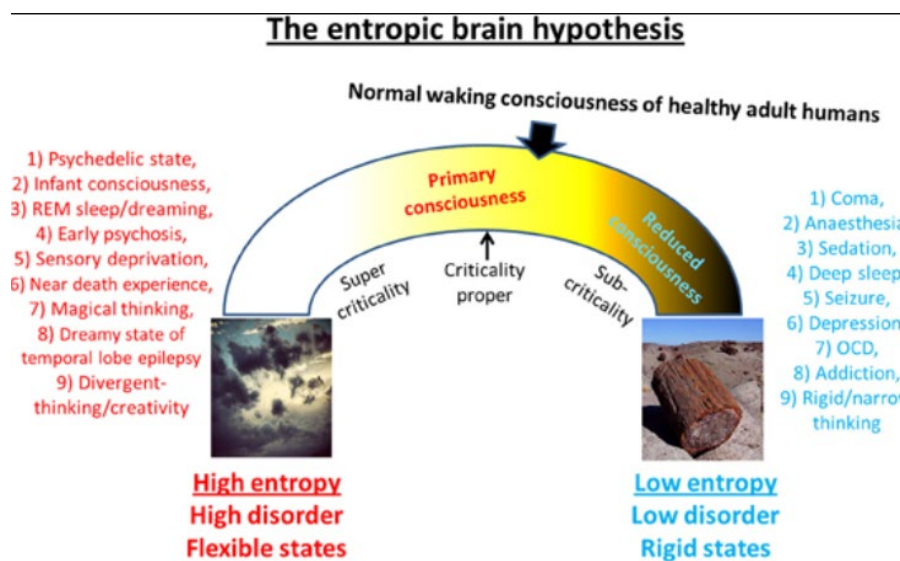


Figure 9 Le modèle du cerveau entropique selon Carhart-Harris

## Le modèle REBUS (Relaxed Beliefs Under Psychedelics) :

Ce modèle également élaboré par Carhart-Harris est une synthèse du modèle entropique du cerveau, du principe d'énergie libre et du modèle de traitement prédictif hiérarchique du cerveau.

Selon ce modèle, l'état d'entropie élevée induit par les psychédéliques sur le cerveau provoquerait une perturbation des chaînes d'intégration multimodales Bayésiennes du traitement prédictif des perceptions constituant notre modèle prédictif de soi et du monde dans notre état de conscience ordinaire. Cette perturbation se reflèterait par une diminution du poids des croyances à priori ('top-down') et la libération de la signalisation 'bottom-up' de l'information provenant des structures sous-corticales. Cela permettrait de réviser et de recalibrer les croyances pathologiques (schémas de pensées rigides associés aux différents troubles psychiatriques) pour des croyances plus adaptées après l'accès à de nouvelles informations habituellement refoulées ou ignorées, le tout dans un contexte thérapeutique soutenant.(77)

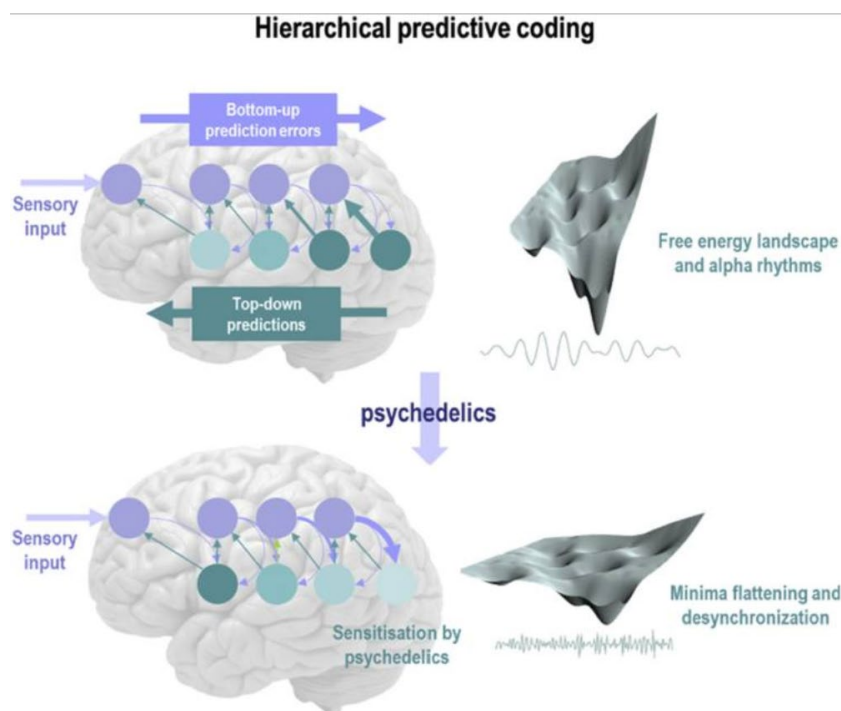


Figure 10 Modèle REBUS : sensibilisation à la signalisation 'bottom-up' par la relaxation des croyances sous l'effet des psychédéliques

## Effets fonctionnels sur les réseaux cérébraux :

Des études de neuroimagerie ont étudié l'effet des psychédéliques sur la connectivité fonctionnelle cérébrale.

Ces études ont retrouvé que les psychédéliques augmentent la connectivité dans les zones sensorielles et somato-motrices et diminuent la connectivité dans les zones associatives du cortex, notamment le réseau du mode par défaut ('default mode network'). Ces zones correspondent à la distribution topographique des récepteurs 5HT2A.

Ces modifications fonctionnelles permettraient une connectivité fonctionnelle globale plus cohérente et intégrée de l'ensemble du cerveau par la désintégration et la déségrégation de différents réseaux fonctionnels et sont corrélées avec l'expérience d'unité et d'interconnexion qui peut être vécue sous l'effet des psychédéliques. Cela conforte l'hypothèse d'une augmentation de l'entropie cérébrale et de la signalisation 'bottom-up' due à la diminution de l'intégrité fonctionnelle des zones associatives et du DMN.(71)

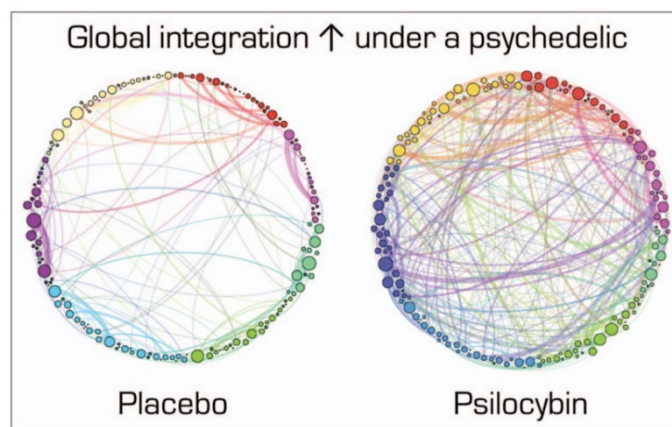


Figure 11 Connectivité fonctionnelle cérébrale globale plus intégrée sous l'effet de la psilocybine

(82)

La zone fonctionnelle principale sur laquelle s'exerce l'action des psychédéliques est donc le DMN. Il s'agit d'un large réseau cérébral composé du cortex préfrontal médial, du cortex cingulé postérieur, du precuneus et du gyrus angulaire.

Il est constamment actif dans l'état d'éveil et il est impliqué dans les fonctions introspectives et auto-réflexives. C'est le siège du sens de l'identité narrative et le support de la métacognition. L'activité de ce réseau est augmentée dans les états anxio-dépressifs qui sont caractérisés par une activité d'introspection importante sous la forme de ruminations.

Sous l'effet des psychédéliques l'activité fonctionnelle de ce réseau est diminuée et découplée de l'activité des lobes temporaux médians. Ceci est corrélé avec l'expérience de dissolution de l'ego, la relaxation des croyances habituelles et une exploration plus libre des pensées, souvenirs et émotions favorisant l'émergence de nouveaux insights. Dans un contexte thérapeutique adapté cela peut conduire à une amélioration du bien-être et de l'optimisme de manière durable.(76)

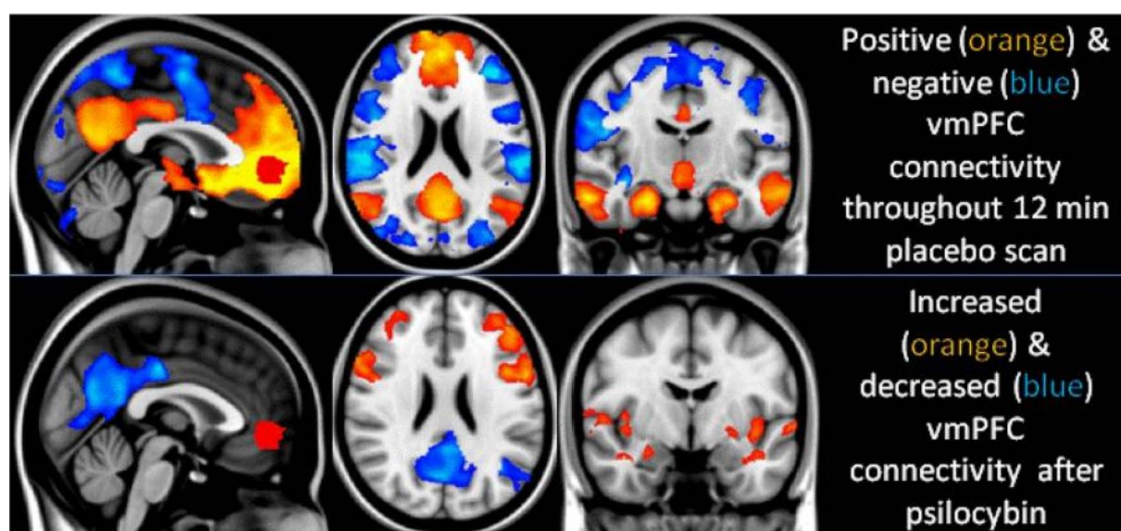


Figure 12 Réduction de l'activité fonctionnelle du DMN après l'administration de psilocybine(78)

Barrett et al ont mis en évidence une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle cérébrale persistante au-delà de l'expérience psychédélique et diminuant progressivement pendant le mois suivant la prise suggérant une poursuite des adaptations cérébrales dans le mois suivant la prise. (75)

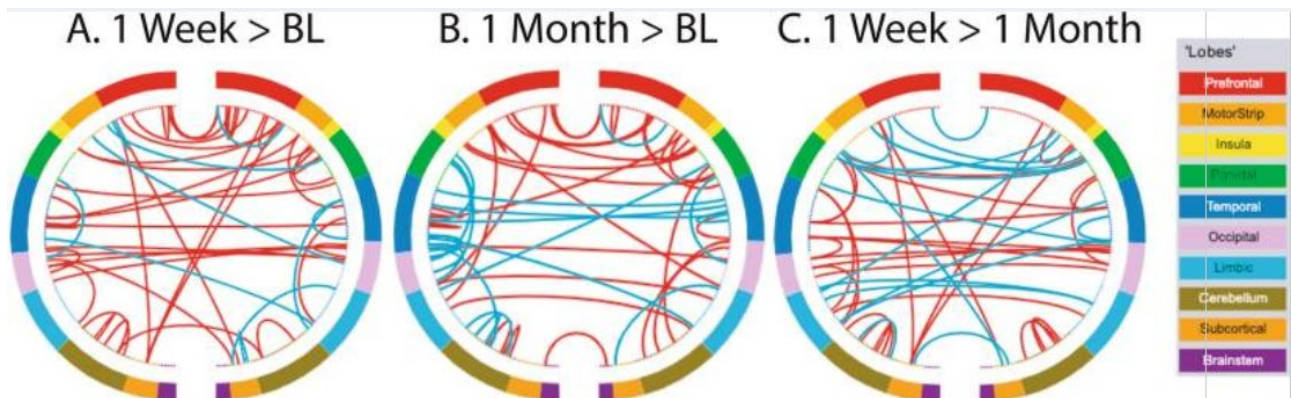


Figure 13 Evolution chronologique de la connectivité fonctionnelle statique cérébrale à 1 semaine et 1 mois après la prise de psilocybine (en rouge: augmentation de la connectivité, en bleu: diminution de la connectivité) (75)

Cette période correspondrait à la période de 'afterglow' (effet rémanent) qui dure quelques semaines après l'expérience psychédélique et caractérisé par une diminution des affects négatifs et une augmentation de la plasticité cérébrale précédant la consolidation des effets thérapeutiques résiduels persistants.



Figure 14 Évolution temporelle des effets persistants après la prise de psychédéliques (79)

## **Synthèse des mécanismes d'action neurobiologiques des psychédéliques :**

Les psychédéliques ont donc un mécanisme d'action neurobiologique complexe qui s'exerce sur plusieurs échelles.

A l'échelle moléculaire leur action s'exerce par l'agonisme des récepteurs 5HT2A au niveau cortical.

Sur le plan neuro-fonctionnel il se produit une désintégration et une déségrégation des réseaux cérébraux fonctionnels du cortex associatif, notamment le DMN.

Sur le plan dynamique cela se reflète par une augmentation de l'entropie cérébrale globale.

Du point de vue du modèle de traitement prédictif de l'information, cela induit une décomposition des croyances à priori de haut niveau hiérarchique pendant l'expérience (inhibition de la signalisation 'top-down' et amplification de la signalisation 'bottom-up') favorisant la révision des croyances pathologiques dans un contexte psychothérapeutique adapté.

A l'échelle anatomo-fonctionnel cela se traduit par une augmentation de la neuroplasticité cérébrale permettant l'adaptation et le changement des schémas de fonctionnement habituels ainsi qu'une consolidation progressive de ces changements sur le long cours.

*"C'était comme lorsque vous défragmentez le disque dur de votre ordinateur, j'ai vu des blocs se mettre en place, des choses se réorganiser dans mon esprit, j'ai visualisé tout se remettre en ordre, une belle expérience avec ces blocs dorés entrant dans des tiroirs noirs qui s'illuminaient et j'ai pensé : "Mon cerveau se défragmente, c'est vraiment génial". !"* (Témoignage d'un patient ayant reçu une thérapie assistée à la psilocybine rapporté dans l'étude de Watts et al., 2017) (80)

## Phénoménologie de l'expérience psychédélique :

Sur le versant phénoménologique l'administration de psychédéliques produit des effets subjectifs qui joueraient un rôle thérapeutique important. Plusieurs études et analyses phénoménologiques ont permis de développer des modèles et des échelles qualitatives pour décrire les caractéristiques de l'expérience subjective provoquée par les psychédéliques.

Les psychédéliques produisent ce qu'on appelle un état altéré de la conscience ('Altered State of Conscience' selon Ludwig(81) retrouvés aussi dans les états oniriques, les états d'hypnose ou les états dissociatifs), c'est-à-dire une altération profonde de la perception sensorielle, des émotions, des cognitions, de la perception de la réalité et de la perception de soi.(82)

### Le processus dynamique de dissolution du soi :

La dissolution de l'ego est le processus phénoménologique central qui s'opère lors de la prise de psychédélique.

Preller et Vollenweider ont identifié 3 stades phénoménologiques de la dissolution de l'ego induite par les psychédéliques dont l'évolution et l'intensité va dépendre de facteurs pharmacologiques (dosage) et extra-pharmacologiques (traits de personnalité, environnement physique, social et culturel). L'expérience psychédélique n'est pas statique mais va évoluer de façon dynamique sur un continuum entre ces différents stades.



- 1- **Niveau perceptuel** : survient au début de la prise et caractérisé par des phénomènes visuels (imageries élémentaires et géométriques ou imageries complexes), des distorsions de l'environnement et de l'image du corps qui n'ont pas de signification personnelle particulière pour le sujet.
- 2- **Niveau psychodynamique** : dissolution progressive des barrières entre le conscient et l'inconscient, apparition d'images personnelles, reviviscence d'expériences et de souvenirs du passé, libération d'émotions refoulées. Les phénomènes survenant pendant ce stade semblent être interprétables avec les théories psychanalytiques.
- 3- **Niveau symbolique existentiel** : apparition d'images et de symboles avec une intensification émotionnelle, reflétant l'existence du patient avec des thèmes allégoriques mythologiques, légendaires, archétypiques ou fantastiques. Ce processus de symbolisation imaginaire permettrait de résoudre des difficultés personnelles et existentielles.
- 4- **Niveau profond de transcendance de soi** : correspond au pic de l'expérience avec une dissolution marquée de l'ego et la conscience profonde d'une unité totale entre soi et son environnement ainsi qu'une absence de sens du soi avec le sentiment d'un espace intérieur infini et sans objet. Cet état est souvent décrit comme la rencontre avec une 'réalité ultime' ou avec 'l'éternité' et accompagné d'un sentiment de sacralité et de révérence. Il est accompagné d'insights profonds sur la nature de l'univers. Cet état se rapproche des états méditatifs profonds dans la tradition bouddhiste où il est décrit comme un état pur de la conscience.



Ce niveau est généralement atteint par les personnes émotionnellement matures et stables qui ont déjà réussi à traverser les niveaux psychodynamiques et symboliques.

Chez des sujets non préparés cette expérience provoquée par une dose élevée de psychédéliques peut être vécue comme une désorganisation ou une fragmentation psychotique accompagnée d'un sentiment de panique et de paranoïa.

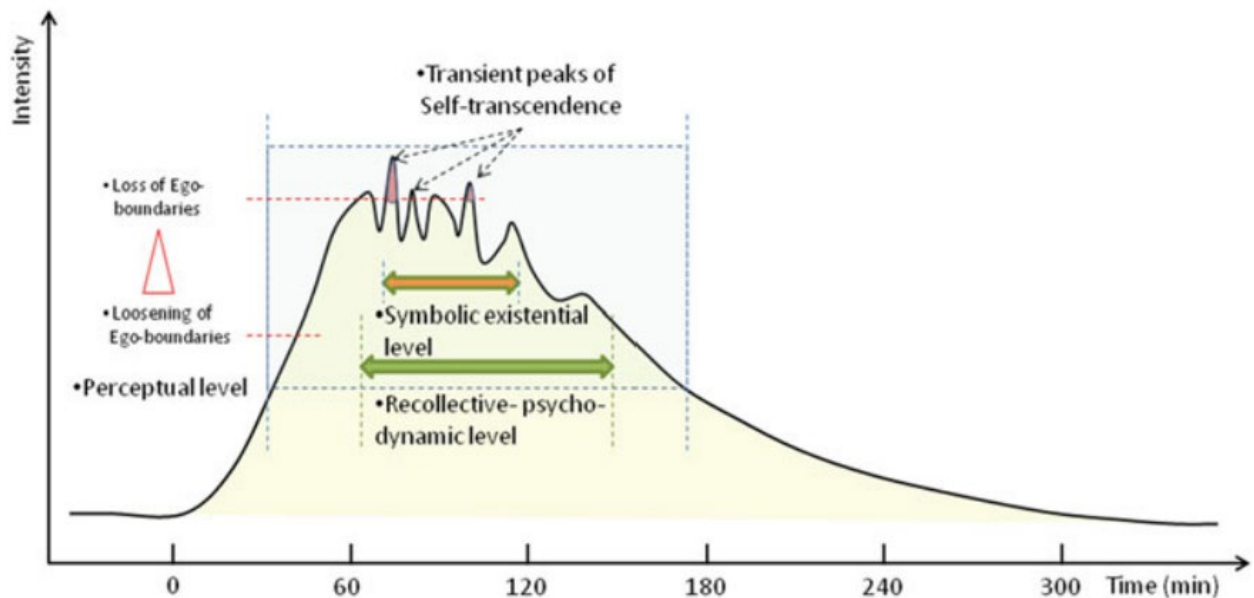


Figure 15 Évolution dynamique temporelle du processus dynamique de dissolution de l'ego sous psychédéliques

### Echelle ASC (Altered States of Consciousness):

Pour rendre compte de l'ensemble des dimensions de l'état altéré de conscience induit par les psychédéliques, Dittrich a développé l'échelle 5D-ASC (Five Dimensions of

Altered States of Consciousness) qui comprend 3 dimensions principales de l'expérience(83) :

- 1- **Immensité océanique ('Oceanic Boundlessness' ou OBN)** : un état très agréable de dissolution du soi et des frontières de l'ego caractérisé par :
  - une expérience d'unité et de transcendance du temps et de l'espace
  - une expérience spirituelle
  - un sentiment de compréhension intuitive (insights)
  - une élévation de l'humeur avec des émotions positives allant du bonheur à l'extase

Cette dimension de l'expérience se rapprocherait des expériences qualifiées de 'mystiques' selon Forman dans la littérature scientifique de la psychologie des religions. (83)

- 2- **Dissolution de l'ego anxieuse ('Anxious Ego Dissolution' ou AED)** : il s'agit d'une expérience très désagréable de dissolution du soi caractérisée par
  - un sentiment de perte de cohérence et de séparation entre soi et le monde
  - un sentiment de perte de contrôle et perte d'autonomie
  - une sensation d'aliénation par rapport à son environnement
  - des troubles cognitifs
  - de l'anxiété ou panique
  - des perturbations motrices pouvant aller jusqu'à la catatonie

Cette dimension reflète les expériences difficiles ou ce qu'on appelle communément 'bad trip' et peut s'apparenter à un état psychotique aigu (difficultés d'intégration, d'organisation, perte de sens et difficulté à différencier le soi du non-soi).

### 3- Restructuration visionnaire ('Visionary Restructuralization' ou VIR) :

- Illusions, hallucinations élémentaires ou complexes
- synesthésies audiovisuelles
- modification du sens des perceptions
- reviviscence de souvenirs et d'images autobiographiques
- facilitation de l'imagination

Il s'agit de la dimension hallucinatoire de l'expérience et elle peut donner lieu à des expériences visionnaires au sens religieux.

Et 2 dimensions secondaires :

- 4- Altérations acoustiques ('Acoustic Alterations' ou AA) : distorsions, illusions et hallucinations acoustiques
- 5- Réduction de la vigilance ('Vigilance Reduction' ou VR) : état onirique, somnolence

Suite à des analyses factorielles à partir d'études phénoménologiques récentes sur la psilocybine Studerus et al ont extrait 11 facteurs secondaires pour décrire l'expérience psychédélique : expérience d'unité, expérience spirituelle, expérience de béatitude, perspicacité ('insightfulness'), désincarnation ('disembodiment'), troubles cognitifs, anxiété, imagerie élémentaire, imagerie complexe, synesthésie audio-visuelle, changement du sens des perceptions.(84)

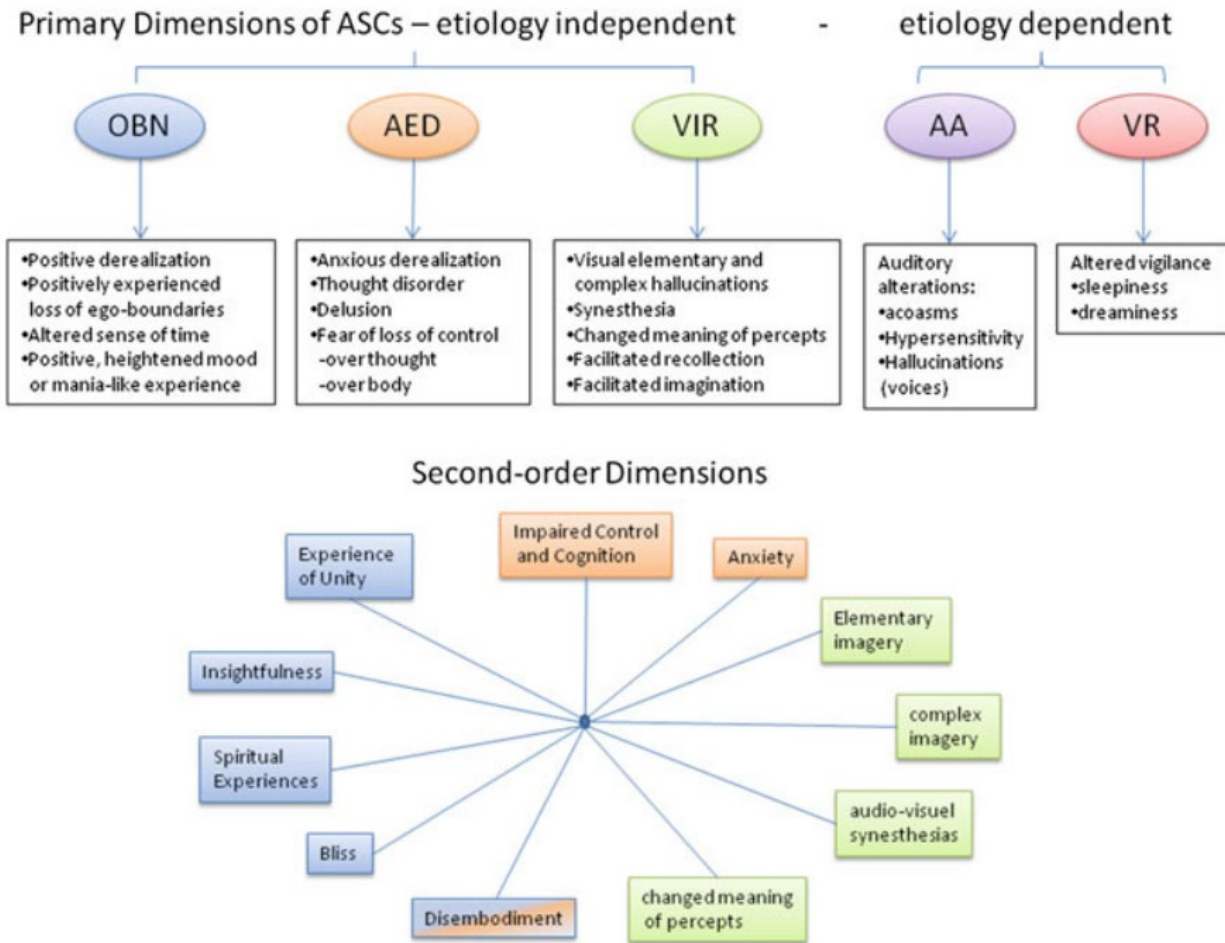


Figure 16 Synthèse des dimensions phénoménologiques de l'expérience psychédélique (82)

## Echelle MEQ (Mystical Experience Questionnaire) :

Griffiths et al ont développé une échelle complémentaire plus spécifique permettant de mesurer de la qualité mystique de l'expérience psychédélique provoquée par la psilocybine. Il s'agit du MEQ-30 (Mystical experience questionnaire), un auto-questionnaire avec 30 items en 7 facteurs principaux : sentiment d'unité, transcendance du temps et de l'espace, qualité noétique de l'expérience, sentiment de sacralité, humeur positive, ineffabilité, paradoxalité.

Ce questionnaire peut se superposer avec la dimension OBN du questionnaire ASC reflétant les aspects positifs de l'expérience psychédélique.

Ce type d'expérience de « pic » semble être favorisé par les traits du patient tels que l'ouverture, l'absorption, l'optimisme mais aussi par le fait d'être détendu avant l'administration et par une attitude de pleine conscience et d'acceptation pendant l'expérience.

Plusieurs études ont pu montrer que la qualité subjective de l'expérience mesurée par le score d'expérience mystique MEQ30 et le score OBN de l'échelle ASC va médier les effets thérapeutiques persistants au long cours (jusqu'à 14 mois) tels que les améliorations de l'humeur, du bien-être, une attitude plus ouverte et prosociale et les effets antidépresseurs persistants chez les patients souffrant de dépression ou de détresse existentielle liée à une maladie grave.(85) (86) (87) (88)

Griffiths et al a retrouvé que ces expériences sont fréquemment classées par les patients parmi les 5 expériences les plus significatives dans une vie (à côté de la naissance de leur enfant ou du décès d'un proche).(85)

Il semblerait que l'intégration psychothérapeutique suite à cette expérience mystique hautement significative de dissolution de l'ego favoriserait le résultat thérapeutique au long cours.

### Echelle CEQ (Challenging Expérience Questionnaire) (89):

D'autre part le questionnaire CEQ a été développé par Barret et al pour caractériser plus spécifiquement les effets subjectifs désagréables (expériences difficiles ou éprouvantes) de panique, dysphorie, confusion, sensation de devenir fou, nausées,

palpitations selon 7 dimensions : le deuil, la peur, la mort, la folie, l'isolement, la détresse physique, la paranoïa.

Ces expériences difficiles apparaissent chez environ 30% des patients dans les études et semblent plus prévalentes chez les patients souffrant de troubles psychiatriques.

Elles sont généralement passagères et résolutive dans un environnement thérapeutique adapté, mais peuvent provoquer des difficultés psychologiques persistantes dans un environnement non contrôlé.

Certaines études ont montré que les expériences difficiles pouvaient prédire une dégradation de l'état psychologique au long cours(90), cependant d'autres études ont montré paradoxalement que certains éléments des expériences difficiles pouvaient être corrélées à des améliorations persistantes du bien-être et qu'elles ne réduisent pas forcément l'effet thérapeutique.(89) Cela pourrait suggérer que lorsque les expériences difficiles sont résolutive elles peuvent avoir un effet cathartique ('emotional breakthrough') or l'échelle CEQ ne mesure pas la résolution potentielle des expériences difficiles et l'effet thérapeutique qui en découle.

### Echelle EBI (Emotional Breakthrough Inventory) (91):

La percée émotionnelle ou le fait d'accepter et surmonter les émotions difficiles lors de l'expérience psychédélique semble être une composante distincte (séparément de la dimension mystique) dans la prédiction de la réponse thérapeutique selon Roseman et al qui ont développé l'échelle EBI. Il s'agit d'une dimension de l'expérience qui correspond à la confrontation et l'exploration des émotions difficiles, la résolution d'un conflit intérieur ou d'un trauma avec un sentiment de percée accompagné d'une

libération émotionnelle cathartique liée à des insights personnels et interpersonnels.

Cette expérience serait favorisée par l'intention du patient et par le contexte

psychothérapeutique.(91)

La percée émotionnelle est reflétée dans les témoignages suivants des patients ayant reçu de la psilocybine dans l'étude de Watts et al(80) :

*'Il y avait beaucoup de tristesse, une tristesse vraiment très profonde : la perte, le chagrin, et le lâcher prise, je pouvais ressentir le chagrin et le laisser partir parce que le retenir me faisait du mal, me retenait en arrière. C'était un processus de déblocage'*

*'Je pleurais, les larmes coulaient de moi. Ce n'était pas un pleur douloureux, c'était comme ouvrir les robinets, comme un lavage, une purge''.*

Roseman et al ont montré que la combinaison des échelles MEQ, CEQ et EBI pouvait prédire la réponse thérapeutique à l'expérience psychédélique de façon significative : les scores EBI et MEQ sont prédictifs d'une amélioration persistante du bien-être alors que le score CEQ était prédictif d'une amélioration moins importante du bien-être.(91)

## Phénoménologie des mécanismes psychothérapeutiques :

*"Nous sommes comme des îles dans la mer, séparées à la surface mais reliées dans les profondeurs"*

—William James

### *Rôle de l'expérience mystique (mécanismes psycho-spirituels) :*

Il a été suggéré par Griffiths et al que les expériences de pic avec des caractéristiques 'mystiques', spirituelles, transcendantes, hautement marquantes et significatives

provoquées par les psychédéliques peuvent médier une expérience psychologique transformatrice associée à des changements comportementaux positifs spectaculaires. Ce phénomène a été également rapporté dans des études descriptives avec des personnes qui ont vécu des expériences mystiques ou des épiphanies transformatrices d'occurrence spontanée qui ont radicalement transformé leur vie. Ce changement peut être qualifié de 'transformation spirituelle' ou 'changement quantique'(92) (93)

*« J'ai fait l'expérience d'une réalité claire, belle, lumineuse et joyeuse... En bref, cette expérience m'a ouvert et donné une vision tangible de ce que je pense être réalisable chaque jour. » (Griffiths et al 2008) (94)*

*« Cette expérience a élargi ma conscience de manière permanente. Elle me permet de me débarrasser plus rapidement des idées négatives. J'accepte plus facilement "ce qui est". » (Griffiths et al 2008) (94)*

Selon Hendricks(95), le potentiel transformateur des expériences mystiques induites par les psychédéliques passerait sur le plan phénoménologique par le sentiment de révérence ('awe'). Cette émotion à la frontière entre le plaisir et l'effroi serait déclenchée par l'expérience d'un stimulus beaucoup plus vaste que soi entraînant le sentiment d'être petit ('small self') ce qui permettrait de rediriger son attention en dehors de soi favorisant un sentiment de connexion et d'unité avec les autres et le monde. Ce processus permettrait l'accommodation des structures mentales de l'individu pour intégrer cette expérience plus vaste. Il s'en suivrait un sentiment de renaissance et d'illumination après cette transformation des structures mentales.

D'un point de vue psychothérapeutique ce phénomène s'expliquerait par le concept de 'fluctuation critique' dans la théorie des systèmes dynamiques : lorsque les défis posés à l'état d'équilibre actuel d'un système sont trop importants pour être assimilés, le



changement n'est pas progressif et linéaire mais soudain et discret passant par une variabilité accrue du système avant sa réorganisation.(96)

« Je suis devenu la nature et la vie, je suis devenu toutes les choses de la vie, des êtres tombants dans mon propre corps, et me voyant entrer dans d'autres choses, comme une créature unicellulaire et de grandes et belles couleurs. Dans l'espace, j'ai perdu la notion du temps et du corps. J'étais l'univers, le grand et bel univers » (patient ayant reçu une psychothérapie assistée au LSD Savage & McCabe, 1973)  
(95)

L'émotion de la révérence est communément déclenchée par la nature, l'art, la musique, l'admiration face aux accomplissements de quelqu'un et les expériences religieuses ou spirituelles. D'un point de vue évolutionniste et fonctionnel cette émotion diminuerait les tendances individualistes et hédonistes à la faveur de l'humilité, la subordination et la transcendance de soi en vue de la communion ou l'engagement pour une cause supérieure. Cela favoriserait le lien, la coopération et l'intégration sociale et présenterait donc un intérêt dans le traitement de la dépression et des troubles addictologiques.(95)

#### *Rôle de l'expérience émotionnelle (mécanismes psycho-émotionnels) :*

Par ailleurs des analyses phénoménologiques descriptives réalisées par Watts et al (80) sur des expériences de patients dépressifs qui ont reçu de la psilocybine dans un cadre thérapeutique ont mis en évidence deux mécanismes psychologiques pouvant expliquer le changement thérapeutique suite au traitement par la psilocybine.

D'une part les patients passaient d'un sentiment de déconnexion ou d'aliénation par rapport à eux-mêmes, le monde et les autres à un sentiment de connexion et d'appartenance.

*« Cette connexion, c'est juste un sentiment merveilleux ... ce sens de la connexion, nous sommes tous interconnectés, c'est comme un miracle » (80)*

D'autre part ils passaient de l'évitement des émotions à leur acceptation. Les patients apprennent à être plus conscients de leurs émotions, à les accepter et à lâcher prise au lieu d'être dans le contrôle, la répression et l'évitement émotionnel.

*« Une fois que j'ai plongé dans la colère, elle s'est évaporée. J'ai compris qu'il faut aller dans la cave effrayante, et qu'une fois qu'on y est entré, il n'y a plus de cave effrayante où aller. »(80)*

Il semblerait donc que les nouvelles pensées, émotions et souvenirs qui surgissent pendant l'expérience offrent une occasion pour former de nouveaux insights et de nouvelles modes de relations à soi-même et à ses émotions allant dans le sens de l'autocompassion et de l'interconnexion aux autres.

*« J'apprenais sans qu'on m'enseigne " (Watts et al., 2017) (80)*

*« J'ai eu l'impression que des tonnes d'informations sur "ce qui est" étaient téléchargées rapidement dans ma connaissance/compréhension. » (Griffiths et al 2008) (94)*

*" Il y avait eu, je le sentais, une ouverture du cœur " (Pollan, 2018) (97)*

*« J'étais convaincu à ce moment-là que j'avais tout compris... C'était juste là devant moi... l'amour... la seule chose qui comptait " (Pollan, 2018) (97)*

## Introduction à la psychothérapie assistée aux psychédéliques :

Il a été montré que l'intensité de l'expérience psychédélique et de l'expérience de dissolution de l'ego était dose-dépendante, cependant sur le plan subjectif une même dose peut entraîner une expérience agréable de type mystique ou bien une expérience désagréable et difficile.

La qualité de l'expérience subjective, prédictive de la réponse thérapeutique, serait hautement sensible à l'environnement et dépendrait donc de facteurs extra-pharmacologiques qui viendraient moduler la phénoménologie de l'expérience subjective.(82)

Plusieurs études historiques sur les psychédéliques ont été réalisées dans des laboratoires avec une ambiance stérile et un minimum d'interactions avec le patient dans un but de contrôler les variables thérapeutiques, or ces expériences ont souvent donné des résultats décevants étant donné le contexte psychologique angoissant pour le patient. L'incompatibilité de la complexité de la thérapie psychédélique avec les exigences réglementaires des études cliniques contrôlées introduites dans les années 60 a contribué à l'arrêt de l'expérimentation avec les psychédéliques face à l'échec de leur efficacité thérapeutique dans un environnement clinique contrôlé.(98)

Il a ainsi été montré qu'il est important d'adapter le contexte clinique entourant l'administration de psychédéliques pour réaliser une intervention psychopharmacologique efficace et minimiser les risques liés aux psychédéliques.

La réponse thérapeutique serait donc déterminée par une synergie des processus pharmacologiques et psychothérapeutiques (extra-pharmacologiques), ce qui correspond au paradigme de la psychothérapie assistée par une substance.(99)

### Facteurs extra-pharmacologiques :

Plusieurs études ont classé les facteurs extra-pharmacologiques influençant l'expérience psychédélique en deux catégories(100) :

- Le '**Set**' (état du patient) : attentes, intentions et traits de personnalité du patient  
Les traits d'ouverture à l'expérience, d'optimisme et d'absorption, l'âge, l'expérience passée avec les états modifiés de conscience, le fait d'être détendu avant l'expérience et d'avoir une attitude de pleine conscience et d'acceptation non-jugeante envers les émotions qui surviennent lors de l'expérience sont tous des éléments prédictifs d'une expérience positive.

Les traits de personnalité de neuroticisme et le jeune âge sont plutôt prédictifs d'une expérience difficile. (100)

- Le '**Setting**' (cadre) : environnement social et physique, interventions psychothérapeutiques.  
Un environnement agréable, plaisant, sécurisant, avec de la musique, accompagné d'un thérapeute soutenant favoriserait les expériences positives.  
Un environnement impersonnel de type clinique ou laboratoire favoriserait les expériences difficiles.(82)

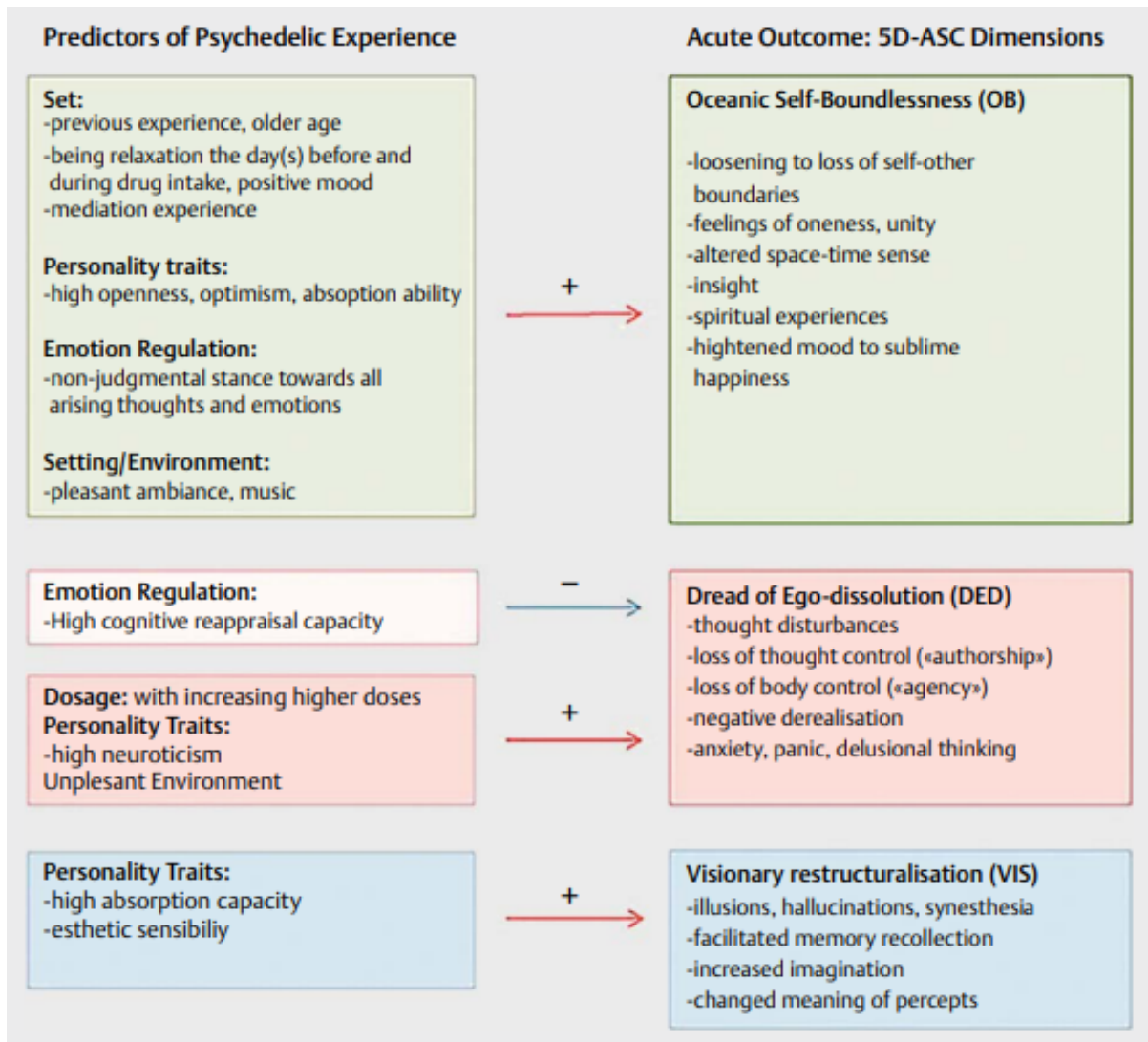


Figure 17 Facteurs extra-pharmacologiques prédictifs de la qualité subjective de l'expérience psychédélique (82)

De plus, Griffiths et al a pu montrer qu'un soutien psychothérapeutique plus important entourant la prise de psychédélique pouvait améliorer la réponse thérapeutique persistante.(101) L'intensité de l'alliance thérapeutique semblerait aussi prédire la qualité de l'expérience favorisant les expériences mystiques et les percées émotionnelles ainsi que la réponse thérapeutique au long cours.(102)

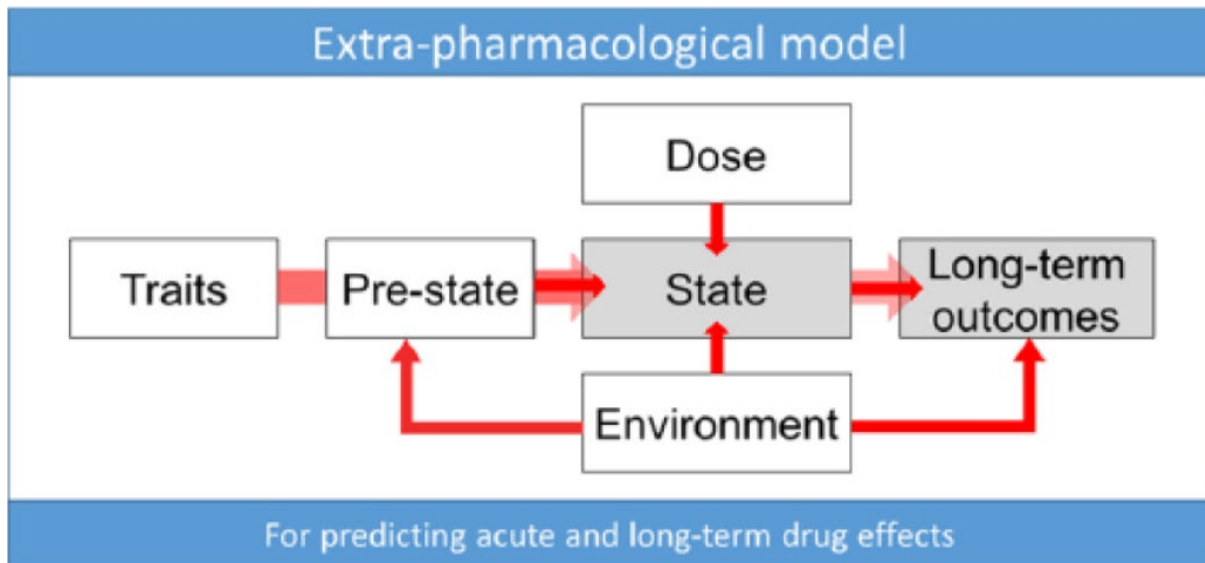


Figure 18 Influence des facteurs extra-pharmacologiques sur la réponse thérapeutique (103)

### Étapes de la psychothérapie assistée aux psychédéliques :

Pour répondre aux exigences thérapeutiques, sécuritaires et éthiques de la thérapie psychédélique, le cours de la psychothérapie assistée aux psychédéliques va donc se diviser en 3 étapes : l'étape de préparation, l'étape d'administration et l'étape d'intégration.

Une attention particulière sera ainsi accordée aux différentes composantes de chaque étape qui comprennent la sélection des patients, la préparation psychologique, l'environnement entourant l'administration du traitement, les pré-requis pour les thérapeutes et l'alliance thérapeutique.(104)

Cette approche psychopharmacologique contextuelle constituerait un changement de paradigme par rapport aux traitements pharmacologiques classiques des troubles psychiatriques et nécessiterait une adaptation importante du contexte clinique habituel.(105)

# OBJECTIFS

L'essor actuel de la recherche sur la thérapie assistée aux substances psychédéliques a permis de mettre en évidence leur intérêt thérapeutique pour divers troubles psychiatriques et addictologiques y compris des troubles psychiatriques sévères et résistants à des traitements pharmacologiques classiques et quelques prises bien encadrées suffiraient à traiter le trouble psychiatrique sans la nécessité d'une prise quotidienne au long cours avec les difficultés liées à la tolérance.

Contrairement aux traitements psychotropes classiques, ces substances présentent un mécanisme d'action particulier. Leur effet thérapeutique est associé à l'induction d'un état modifié de la conscience (qualifié « d'expérience psychédélique ») dont la qualité et l'efficacité dépendraient d'un cadre et d'un accompagnement psychothérapeutique adapté pendant, en amont et en aval de l'expérience. La nature sensible et vulnérable de cet état modifié de conscience exige également certaines précautions de sécurité et une approche relationnelle particulière pour prévenir les risques associés aux psychédéliques.

Le développement de cette nouvelle forme d'intervention nécessiterait donc de définir les modalités pratiques et les principes psychothérapeutiques encadrant l'administration de ces substances chez les patients souffrant de troubles psychiatriques.

Afin de répondre à cette question nous avons donc réalisé une revue narrative de la littérature pour dresser un état des lieux des études cliniques portant sur la thérapie assistée aux psychédéliques dans les troubles psychiatriques afin d'en dégager les modalités pratiques organisationnelles, les principes psychothérapeutiques employés et d'évaluer leur efficacité, leur sécurité et leurs limites.

# METHODES :

## Stratégie de recherche :

Une revue narrative systématisée est effectuée selon les principes de recherche de la méthode PRISMA.

Afin de répondre à notre objectif une recherche bibliographique est menée dans les bases de données Pubmed/Medline.

L'équation de recherche utilisée employait le terme Mesh spécifique à chaque substance :

- Pour la psilocybine : « Psilocybin[MeSH Terms]»
- Pour le LSD : « LSD[MeSH Terms] »
- Pour l'Ayahuasca : « Ayahuasca[MeSH Terms] »
- Pour la DMT : « Dimethyltryptamine[MeSH Terms] »
- Pour la Mescaline : « Mescaline[MeSH Terms] »

## Sélection des articles :

Les articles sont recherchés sur la période entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1990 et le 1<sup>er</sup> décembre 2023.

Les critères d'éligibilité sont : essai clinique portant sur des patients atteints de trouble psychiatrique.

Les articles sont successivement sélectionnés selon leur titre, puis leur abstract, puis le texte intégral pour répondre à notre objectif de recherche. Les revues systématiques et



les méta-analyses sont lues afin d'extraire les études cliniques intéressant notre objectif de recherche.

Les données relatives à la population, l'intervention, les résultats d'efficacité et de sécurité ainsi que les limites méthodologiques sont extraites et une synthèse narrative des modalités psychothérapeutiques est réalisée pour chacune des études sélectionnées.

Etant donné le faible nombre d'essais cliniques contemporains réalisés avec l'ayahuasca et la DMT sur des patients souffrant de troubles psychiatriques et le manque d'informations précises sur les modalités psychothérapeutiques employées, ces deux substances thérapeutiques ont été exclues de notre revue. De plus le cadre thérapeutique avec ces deux substances semble présenter des différences importantes par rapport au cadre psychothérapeutique de la psilocybine et du LSD qui sont relativement homogènes.

Par ailleurs, étant donné qu'aucun essai clinique contemporain n'a évalué la mescaline dans le traitement de patients souffrant de troubles psychiatriques, cette substance thérapeutique n'a pas été incluse dans notre revue.

Notre revue porte donc essentiellement sur les essais cliniques contemporains réalisés avec la psilocybine et le LSD sur des patients souffrant de troubles psychiatriques.

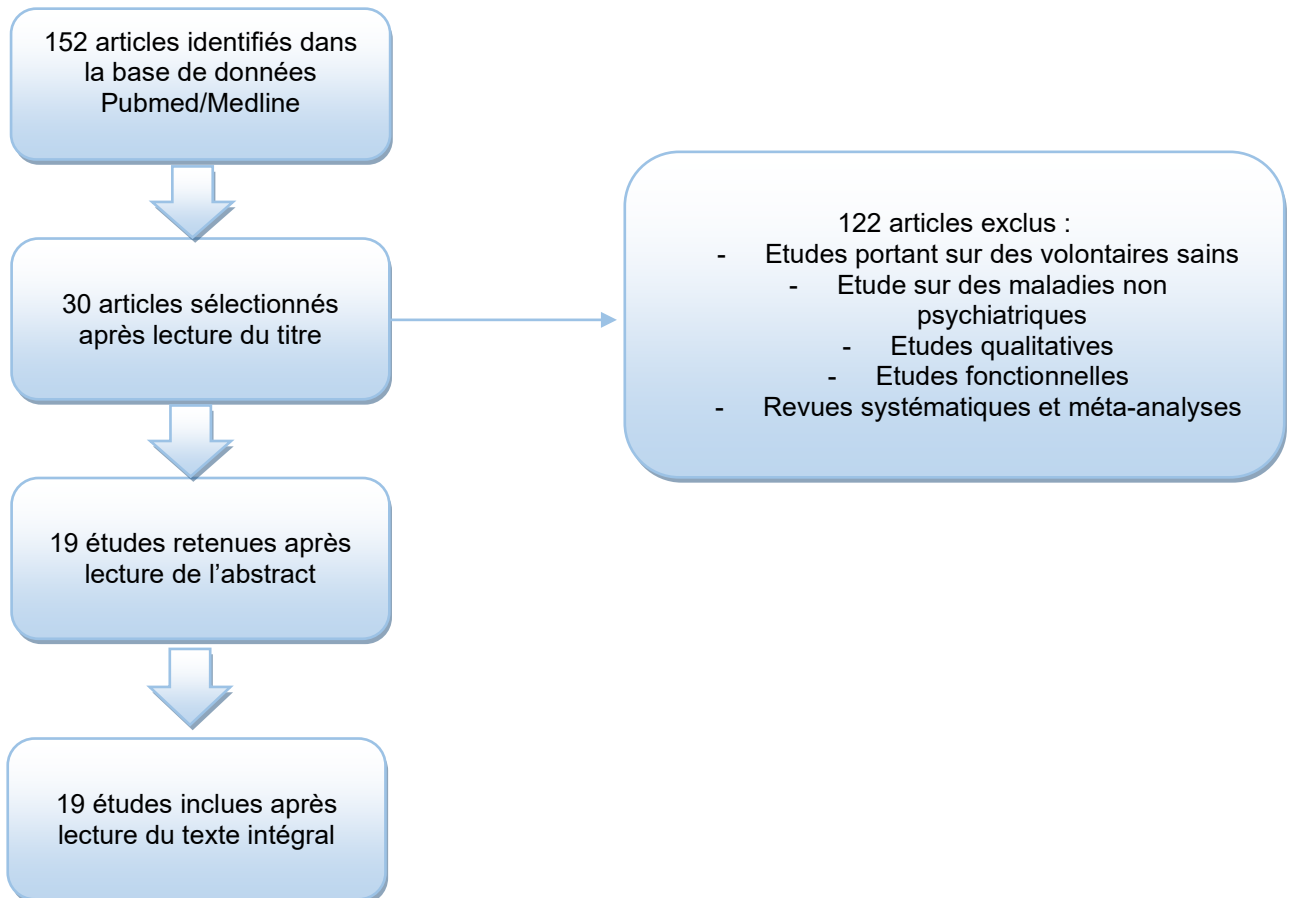
# RESULTATS

## Psilocybine :

La recherche dans la base de données PUBMED/MEDLINE avec le terme MeSH « Psilocybine » incluant tous les études cliniques, revues systématiques ou méta-analyses de 1990 à au 1<sup>er</sup> décembre 2023 a retrouvé 152 articles.

Les études portant sur des sujets sains, des sujets non atteints de troubles psychiatriques ont été exclues, les études qualitatives et les revues ont été exclues.

19 études sont retenues pour évaluer les modalités psychothérapeutiques de la thérapie assistée à la psilocybine et sont synthétisées dans le tableau suivant.



Les données de chaque étude sont extraites de la façon suivante :

- 1) Titre, auteurs, journal de publication
- 2) Design et objectif de l'étude
- 3) Critères de sélection de la population d'étude (critères d'inclusion, critères d'exclusion)
- 4) Schéma posologique et modalités psychothérapeutiques de l'intervention thérapeutique par psilocybine
- 5) Effets indésirables et données de sécurité
- 6) Résultats d'efficacité de l'intervention par psilocybine
- 7) Conclusions et limites de l'étude

|                                   | Objectif et design de l'étude   | Population de l'étude  | Dosage  | Modalités psychothérapeutiques  | Résultats d'efficacité   | Effets indésirables  | Limites de l'étude  |
|-----------------------------------|---|--|---|---|--|--|---|
| <b>Trouble dépressif primaire</b> |   |  |   |   |  |  |   |
| <b>Sloshower et al (2023)</b>     | <p>Essai clinique contrôlé en double aveugle contre placebo en intra-sujet en ordre fixe pour évaluer l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé modéré à sévère.</p> <p>Administration d'un placebo (cellulose) puis 4 semaines après d'une dose de psilocybine au même groupe de patients. Suivi jusqu'à 16 semaines.</p> | <p>19 patients adultes de 18 à 65 ans avec un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère avec échec d'au moins 1 traitement antidépresseur.</p> <p>Pas de traitement psychotrope en cours. Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère</p> | <p>Capsules par voie orale 1 dose de 0,3mg/kg soit 21mg/70kg (dose modérée)</p> | <p>Basées sur le « Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression » (106) : Phase de préparation, administration, intégration incorporant des principes de la thérapie ACT.</p> <p>Equipe de 1 psychothérapeute et 1 psychiatre par patient.</p> <p>Préparation : 1 séance de 2h</p> <p>Administration (6 à 8h): dans un bureau aménagé avec un masque pour les yeux et en présence des 2 thérapeutes</p> <p>Intégration : séance de 1h le lendemain, puis 3 séances hebdomadaires en présentiel ou en visioconférence</p> | <p>Pas de différence significative dans les scores de HAM-D et QIDS entre les 2 groupes mais taille d'effet, taux de réponses et de rémissions plus importants après le traitement par psilocybine par rapport au traitement par placebo</p> | <p>Pas d'effet indésirable majeur pendant la séance de psilocybine.</p> <p>1 hospitalisation en psychiatrie d'une patiente pour un fléchissement thymique 2 semaines après la prise de psilocybine</p> <p>Effets indésirables mineurs : Céphalées, anxiété et dysphories transitoires et légère élévation de la pression artérielle pendant la séance de psilocybine</p> | <p>-Faible taille d'échantillon</p> <p>-Echantillon homogène en termes de niveau d'éducation et d'origine culturelle</p> <p>-Effet de report lié aux effets de la psychothérapie</p> <p>-Effet d'attente lié à la levée de l'insu (placebo non actif)</p> <p>-Suivi du groupe placebo limité à 4 semaines</p> |

|                             |   |  |  |  |  |   |   |
|-----------------------------|---|--|--|--|--|---|---|
| <p>Raison et al (2023)</p>  | <p>Essai clinique multicentrique et randomisé contrôlé contre placebo pour évaluer l'efficacité de la thérapie assistée à la psilocybine dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé modéré à sévère.</p> <p>Un groupe de 51 patients a reçu une dose de psilocybine et un groupe de 53 patients a reçu un placebo (niacine 100mg).</p> <p>Les patients étaient suivis jusqu'à 43 jours après l'administration.</p> | <p>104 patients âgés de 21 à 64 ans avec un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé depuis plus de 60 jours d'intensité modérée à sévère (MADRS<math>\geq</math>23)</p> <p>Pas de traitement psychotrope en cours. Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère ou de médicaments contre-indiqués</p> | <p>Capsules par voie orale 1 dose de 25mg de psilocybine (dose élevée)</p> | <p>Une équipe de 1 thérapeute et 1 co-thérapeute par patient</p> <p>Préparation : 6 à 8h de préparation sur plusieurs séances et 1 séance de réévaluation avant l'administration de psilocybine</p> <p>Administration : Dans une pièce confortable avec un masque sur les yeux et un casque de musique sous la supervision des 2 thérapeutes</p> <p>Intégration (durée totale 4h) : 1 séance le lendemain, un appel téléphonique à 5 jours 1 séance à 9 jours et 1 séance à 16 jours</p> | <p>Réduction significative du score MADRS comparé au groupe placebo 43 jours après l'intervention (-12.3 [95% CI, -17.5 to -7.2] ; P &lt;.001) et 8 jours après l'intervention (-12.0 [95% CI, -16.6 to -7.4] ; P &lt;.001).</p> | <p>8% (4/50) ont rapporté un effet indésirable sévère après la prise de psilocybine : migraine, céphalée, distorsions visuelles, attaques de panique, paranoïa.</p> <p>Tous les effets indésirables étaient spontanément résolutifs à la fin de l'étude.</p> <p>1 seul patient traité par psilocybine vs 5 patients traités par niacine ont présenté une recrudescence d'idées suicidaires à la fin de l'étude.</p> | <p>-Les effets non-psychoactifs du placebo (niacine) ont pu contribuer à la levée de l'insu</p> <p>-Pas de standardisation ou d'évaluation de la qualité de l'accompagnement psychothérapeutique</p> <p>-Suivi des patients limité à 6 semaines</p> |
| <p>Goodwin et al (2023)</p> | <p>Essai clinique multicentrique et ouvert pour évaluer l'efficacité de la thérapie assistée à la psilocybine dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé chez des patients traités par ISRS de façon concomitante.</p> <p>Les patients</p>   | <p>19 patients avec un diagnostic de dépression résistante selon le DSM-5 d'intensité modérée à sévère avec un traitement ISRS en cours.</p> <p>Pas d'antécédent de traitement par ECT ou Kétamine. Absence d'antécédent</p>   | <p>Capsules par voie orale 1 dose de 25mg de psilocybine (dose élevée)</p> | <p>1 thérapeute était attribué à chaque patient. Les thérapeutes ont suivi une formation standardisée pour l'étude.</p> <p>Préparation : 3 séances hebdomadaires avec le thérapeute référent</p> <p>Administration (6 à 8h) : 6 patients à la fois (chaque patient dans</p>  | <p>Réduction significative du score MADRS à 3 semaines après le traitement - 14,9 points (95% CI, -20.7 à -9.2)</p> <p>42,1% (8/19) de répondants et de rémissions.</p>  | <p>63,2% (12/19) des participants ont rapporté des effets indésirables mineurs et résolutifs le jour du traitement.</p> <p>Effets indésirables les plus fréquents : céphalée transitoire légère à modérée, élévation de la pression artérielle pendant la séance chez</p>   | <p>-Etude en ouvert</p> <p>-Pas de comparateur</p> <p>-Petit échantillon</p> <p>-Suivi limité à 3 semaines</p>  |

|                       |   |  |   |   |   |   |  |
|-----------------------|---|--|---|---|---|---|--|
|                       | étaient suivis jusqu'à 3 semaines après l'intervention  | de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif, trouble de personnalité sévère ou de pathologie médicale sévère ou de médicaments contre-indiqués  |   | une pièce différente avec son thérapeute référent). 1 thérapeute assistant pour les 6 patients disponible en cas de besoin. Patients avec un masque sur les yeux et un casque de musique.<br><br>Intégration : 2 séances d'intégration  |   | 3 patients dont 2 qui ont nécessité l'administration de clonidine.<br><br>Tous les effets indésirables étaient résolutifs à une semaine de la prise de psilocybine.   |  |
| Von Rotz et al (2023) | Etude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo pour évaluer l'efficacité de la thérapie assistée à la psilocybine dans le traitement de la dépression.<br><br>Un groupe de 26 patients a reçu la psilocybine et un groupe de 26 patients a reçu un placebo (mannitol).<br><br>Les patients étaient suivis jusqu'à 14 jours | 52 patients âgés de 20 à 60 ans avec épisode dépressif caractérisé et un score MADRS compris entre 10 et 40<br><br>Arrêt de tout traitement psychotrope 2 semaines avant l'intervention.<br><br>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif, trouble anxieux sévère, trouble de personnalité sévère ou de pathologie médicale sévère | Capsules par voie orale 1 dose de 0,215mg/kg soit 15mg/70kg (dose modérée)    | 1 thérapeute était attribué à chaque patient<br><br>Préparation : 2 séances de 1h chacune 1 semaine avant et 1 jour avant l'administration<br><br>Administration (6 à 8h) : Patient allongé sans une pièce calme et confortable en présence du thérapeute référent avec une liste d'écoute musicale<br><br>Intégration : 3 séances de 1h à 2j, 8j et 14j après l'administration<br>Questionnaires d'évaluation à 1 mois et 3 mois | Réduction significative des scores MADRS (-13 points ; 95% CI -15,0 à -1,3 ; Cohens d = 0.97; p = 0.0011) et BDI (-13,2 points ; 95% CI -13.4 à -1.3 ; Cohens d = 0.67; p = 0.019) par rapport au placebo à 14 jours après l'intervention.<br><br>54% (14/26) de rémission à 14 jours de l'intervention | Aucun effet indésirable majeur.<br><br>Les effets secondaires mineurs : effets cardiostimulants modérés et transitoires (légère élévation de la pression artérielle pendant 5h), céphalées légères (complètement résolutive après 48h). | -Etude monocentrique<br><br>-Taille d'échantillon limitée<br><br>-Pas d'évaluation de la qualité de l'intervention psychothérapeutique<br><br>-Pas d'évaluation de l'insu (placebo non actif)<br><br>-Suivi limité à 14 jours après l'intervention |
| Goodwin et al (2022)  | Essai clinique multicentrique randomisé contrôlé en double aveugle  | 233 patients âgés de ≥ 18 ans avec un diagnostic de dépression   | Capsules par voie orale Un groupe de 79 patients a reçu 25mg (dose élevée) de | 1 thérapeute référent attribué à chaque patient Les thérapeutes   | Le traitement par 25mg de psilocybine (dose élevée) a donc réduit les scores de dépression de   | 77% des participants (179/233) ont rapporté des effets secondaires tels que des   | -Placebo faiblement psycho-actif et pas d'évaluation de la levée d'insu  |

|                           |   |  |  |  |  |   |   |
|---------------------------|---|--|--|--|--|---|---|
|                           | <p>comparant l'efficacité de 2 dosages différents de psilocybine (25mg et 10mg) avec un placebo actif (1mg de psilocybine) avec psychothérapie dans le traitement de la dépression résistante modérée à sévère. Un groupe de 79 patients a reçu 25mg (dose élevée) de psilocybine, un groupe de 75 patients a reçu 10mg (dose faible) de psilocybine et un groupe de 79 patients a reçu 1mg de psilocybine (groupe contrôle).</p> | <p>résistante d'intensité modérée à sévère (HAM-D<math>\geq</math>18)</p> <p>Arrêt de tout traitement psychotrope 2 semaines avant l'intervention .</p> <p>Pas de psychothérapie en cours</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif, trouble de personnalité sévère ou de pathologie médicale sévère</p> <p>Pas d'usage d'hallucinogènes dans la dernière année</p> <p>Pas d'antécédent de traitement par ECT ou Kétamine</p> | <p>psilocybine, un groupe de 75 patients a reçu 10mg (dose faible) de psilocybine et un groupe de 79 patients a reçu 1mg de psilocybine (groupe contrôle).</p> | <p>ont suivi une formation spécifique pour l'étude.</p> <p>Préparation : 3 séances de préparation avec le thérapeute référent sur une période de 3 à 6 semaines</p> <p>Administration (6 à 8h) : Dans une pièce aménagée avec une atmosphère non-clinique. Patient portant un masque sur les yeux en écoutant une liste d'écoute musicale. Présence du thérapeute référent et un thérapeute assistant</p> <p>Intégration : 2 séances d'intégration</p> | <p>manière significativement plus importante que chez les contrôles -6,6 points (95% [IC], -10.2 à -2.9 ; P&lt;0.001) mais pas le traitement par 10mg de psilocybine (dose faible) - 2,5mg (95% CI, -6.2 à 1.2; P=0.18)</p> <p>L'amélioration significative du score MADRS n'a pas été persistante à 12 semaines après l'intervention chez les 3 groupes</p> | <p>céphalées, nausées, étourdissements. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des participants issus des 3 groupes.</p>   | <p>-Echantillon homogène en terme d'origine culturelle</p> <p>-Nombreux critères d'exclusion</p>  |
| <p>Davis et al (2021)</p> | <p>Étude randomisée contrôlée étudiant l'efficacité de 2 prises de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique chez des patients atteints de dépression par rapport à des patients atteints de dépression traités 8 semaines plus tard</p>  | <p>15 patients âgés de 21 à 75 ans atteints d'EDC modéré à sévère (GRID-HAMD <math>\geq</math>17)</p> <p>Arrêt du traitement antidépresseur au moins 2 semaines avant l'intervention .</p> <p>Pas d'antécédent de traitement par ECT ou Absence d'antécédent</p>   | <p>Capsules par voie orale</p> <p>2 séances de psilocybine avec 2 doses différentes (20mg/70kg et 30mg/70kg)</p>   | <p>2 thérapeutes par patient</p> <p>Préparation (6h au total) : Au moins 2 séances (ou plus si nécessaire)</p> <p>Administration (au moins 7h) : 2 séances de psilocybine avec 1 à 2 semaines d'intervalle</p> <p>Patient allongé ans une pièce calme et</p>   | <p>Réduction significative du score GRID-HAMD à 1 semaine et 4 semaines post-intervention (8,0 et 8,5) chez le groupe qui a reçu le traitement immédiat comparé au groupe contrôle (23,8 et 23,5). Tailles d'effets significatifs à 1 semaine (Cohen d = 2.5 ; 95% CI, 1.4-3.5 ; P &lt; .001) et 4 semaines post-</p>  | <p>Aucun effet indésirable majeur. Effets indésirables mineurs : élévation transitoire de la pression artérielle, émotions difficiles (peur, tristesse) pendant la séance, quelques tremblements, céphalées légères à modérées et transitoires dans 33% des sessions (16/48) et</p> | <p>-Petit échantillon</p> <p>-Nombreux critères d'exclusion</p> <p>-Pas de comparateur ou placebo</p> <p>-Pas de standardisation de la psychothérapie</p> <p>-Suivi limité à 4 semaines</p> |

|                             |   |  |  |   |   |   |  |
|-----------------------------|---|--|--|---|---|---|--|
|                             | 15 patients ont reçu le traitement immédiatement et 12 patients ont reçu le traitement 8 semaines plus tard   | de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif, trouble de personnalité sévère ou de pathologie médicale sévère ou de médicaments contre-indiqués<br>Pas d'usage de psychédéliques > 10 fois dans la vie |  | confortable avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale en présence des 2 thérapeutes<br><br>Intégration : 1 séance le lendemain et 1 semaine après chaque expérience, puis 4 semaines après la 2 <sup>e</sup> expérience  | intervention (Cohen d = 2.6 ; 95% CI, 1.5-3.7 ; P < .001)   | dans 29% des cas après la séance.   |  |
| Carhart-Harris et al (2021) | Essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle évaluant l'efficacité du traitement par psilocybine par rapport au traitement par escitalopram chez des patients atteints d'EDC modéré à sévère.<br><br>30 patients dans le groupe psilocybine ont reçu 2 doses de 25mg de psilocybine (dose élevée) à 3 semaines d'intervalle avec 6 semaines de traitement quotidien par un placebo. Et 29 patients dans le groupe escitalopram | 30 patients âgés de 18 à 80ans atteints de dépression modérée à sévère (HAMD≥17)<br><br>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère             | Capsules par voie orale 2 doses de 25mg de psilocybine (dose élevée) à 3 semaines d'intervalle | Protocole suivant étude « Human hallucinogen research: guidelines for safety” de Johnson et al(19)<br><br>2 thérapeutes par patient<br><br>Préparation : 1 séance de 3h la veille de l'administration<br><br>Administration : 2 séances à 3 semaines d'intervalle d'une durée de 6h en présence des 2 thérapeutes<br><br>Intégration : 1 séance de 2 à 3h le lendemain de chaque administration et 1 appel téléphonique 1 semaine après | Réduction du score QIDS de -8.0±1.0 dans le groupe 'psilocybine' et -6.0±1.0 dans le groupe 'escitalopram' La différence de 2 points entre les 2 groupes n'était pas significative (95% [IC], -5.0 à 0.9) (P=0.17)<br><br>70% de réponse dans le groupe 'psilocybine' vs 48% de réponse dans le groupe 'escitalopram' avec une différence non significative de 22% (95% CI, -3 à 48).<br><br>57% de rémission dans le groupe 'psilocybine' et 28% dans le groupe 'escitalopram' avec une différence significative de 28% (95% CI, 2 to 54). | Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé.<br><br>Le taux d'effets indésirables mineurs était comparable entre les 2 groupes. 87% (26/30) des patients dans le groupe 'psilocybine' et 83% (24/29) des patients dans le groupe 'escitalopram' ont rapporté des effets secondaires mineurs.<br><br>L'effet secondaire le plus fréquent lié à la psilocybine était une céphalée transitoire | -Pas de groupe contrôle<br><br>-Nombreux critères d'exclusion<br><br>-Pas de correction pour les comparaisons multiples<br><br>-Pas d'évaluation du maintien de l'insu<br><br>-Suivi limité à 6 semaines |



|                                     |   |  |   |  |   |   |  |
|-------------------------------------|---|--|---|--|---|---|--|
|                                     | ont reçu 2 doses de 1mg de psilocybine (placebo) à 3 semaines d'intervalle avec 6 semaines de traitement quotidien par escitalopram .   |  |   |  |   |   |  |
| Carhart-Harris et al (2016 et 2018) | <p>Étude en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité du traitement par psilocybine dans la dépression résistante modérée à sévère</p> <p>20 patients atteints de dépression résistante modérée à sévère ont reçu 2 doses de psilocybine (10mg et 25mg) à 1 semaine d'intervalle avec un soutien psychothérapeutique.</p> | <p>20 patients atteints de dépression résistante selon le DSM-5 d'intensité au moins modérée (HAM-D<math>\geq</math> 16)</p> <p>Arrêt de tout traitement antidépresseur au moins 2 semaines avant l'administration</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère</p> | <p>Capsules par voie orale<br/>2 doses de psilocybine à 1 semaine d'intervalle :</p> <p>-10mg (dose faible de sécurité)</p> <p>-25mg (dose élevée d'efficacité)</p> | <p>1 psychiatre référent par patient</p> <p>Préparation :<br/>1 séance de préparation de 4h avec le psychiatre référent</p> <p>Administration :<br/>Patient allongé sur un lit dans une chambre confortable et décorée. Le patient a un masque sur les yeux avec une liste d'écoute musicale (enceinte ou écouteurs).<br/>2 psychiatres accompagnants.</p> <p>Intégration :<br/>1 appel téléphonique le lendemain de la prise de 10mg.<br/>1 visite le lendemain puis 1 semaine après la prise de 25mg</p> | <p>Réduction significative du score QIDS durant les 5 premières semaines post-traitement (taille d'effet de Cohen d = 2,2 à la semaine 1 et 2,3 à la semaine 5, p &lt; 0.001) avec des résultats persistants à 3 mois et 6 mois post-traitement (taille d'effet de Cohen d=1,5 et 1,4, respectivement, p &lt; 0.001).</p> | <p>15 patients ont rapporté un état anxieux passager (quelques minutes) pendant l'expérience et 8 patients ont rapportés des céphalées transitoires (1 à 2 jours) après l'expérience. 5 patients ont rapporté des nausées sans vomissements. 3 patients ont rapporté une paranoïa transitoire de courte durée pendant l'expérience.</p> | <p>-Etude en ouvert sans comparateur</p> <p>-Echantillon faible et peu représentatif</p> |

|   |   |   |  |  |   |  |  |
|---|---|---|--|--|---|--|--|
| <p><b>Trouble anxieux ou dépressif secondaires à une maladie grave (cancer)</b></p> |   |   |  |  |   |  |  |
| <p><b>Agrawal et al (2023)</b></p>  | <p>Il s'agit d'une étude en ouvert évaluant l'efficacité, la sécurité et la faisabilité de la thérapie de groupe assistée à la psilocybine dans le traitement de la dépression associée au cancer.</p> <p>30 patients atteints de cancer et d'épisode dépressif caractérisé ont reçu une dose de 25mg de psilocybine dans des groupes de 3 à 4 personnes avec un soutien psychothérapeutique.</p> | <p>30 Patients âgés de <math>\geq 18</math> ans avec un diagnostic d'épisode dépressif selon le DSM-5 d'intensité modérée à sévère score HAM-D <math>\geq 18</math> Et diagnostic de cancer selon le CIM-10</p> <p>Arrêt de tout traitement antidépresseur au moins 2 semaines avant l'administration</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère, usage de psychédéliques dans la dernière année</p> | <p>Capsules par voie orale<br/>Une dose de 25mg de psilocybine</p> | <p>Protocole de soutien psychothérapeutique selon le modèle développé par l'entreprise COMPASS Pathways pour le format en groupe.</p> <p>Préparation (4h) :<br/>1 séance individuelle de 2h à l'inclusion puis 1 séance mixte de 2h (75min en groupe et 45min en individuel) la veille de la prise de psilocybine</p> <p>Administration :<br/>Séance de psilocybine en groupe de 3 à 4 patients installés dans des chambres individuelles séparées par des portes coulissantes et ouvertes sur un espace commun. Le thérapeute est dans un centre de vidéo-surveillance</p> <p>Intégration (4h) :<br/>2 séances mixtes de 2h (75min en</p> | <p>Réduction significative du score MADRS à 8 semaines du traitement de -19,1 points (95% CI, 22.3 to -16.0 ; <math>p &lt; .0001</math>).</p> <p>80% des participants montraient une réponse persistante et 50% montraient une rémission complète de leurs symptômes dépressifs à 8 semaines.</p> <p>Une réduction significative du score QIDS est observée de -5,9 points (95% CI, -7.2 à -4.6 ; Cohen d = 1.51) à 8 semaines et des scores d'anxiété HAM-A de -17 points (95% CI, -19.7 à -14.4; Cohen d = 1.78) et STAI de -17,2 points (95% CI, -22.2 à -12.1; Cohen d = 1.13).</p> | <p>Aucun effet secondaire majeur.</p> <p>Les effets indésirables mineurs rapportés étaient connus et attendus pour la psilocybine.</p> | <p>-Etude en ouvert sans comparateur</p> <p>-Petit échantillon</p> <p>-Suivi limité à 8 semaines</p> |

|                   |   |  |  |  |  |  |   |
|-------------------|---|--|--|--|--|--|---|
|                   |   |  |  | groupe et 45min en individuel) le lendemain et 1 semaine après l'administration<br>Suivi régulier pendant 8 semaines après le traitement.  |  |  |   |
| Ross et al (2016) | <p>Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo en crossover.</p> <p>29 patients atteints de trouble anxieux et dépressif lié à un cancer ont été randomisés pour recevoir soit de la psilocybine à dose modérée (0,3mg/kg) avec de la psychothérapie ou de la niacine 250mg (placebo) avec de la psychothérapie, crossover après 7 semaines</p> | <p>29 Patients âgés de 18 à 76 ans avec un diagnostic de cancer et une espérance de vie <math>\geq</math> 1 an Avec un trouble anxieux modéré à sévère (HADS<math>\geq</math>8) lié au cancer.</p> <p>Arrêt de tout traitement antidépresseur au moins 2 semaines avant l'administration</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère</p> | <p>Capsules par voie orale<br/>Une dose de 0,3mg/kg de psilocybine soit 21mg/70kg (dose modérée)</p> | <p>2 thérapeutes par patient<br/>Les thérapeutes ont suivi une formation standardisée</p> <p>Préparation : 3 séances de 2 heures sur une période de 2 à 4 semaines avant la séance de psilocybine</p> <p>Administration (8h) : Dans une pièce esthétique et confortable. Patient allongé avec un masque sur les yeux écoutant une liste d'écoute musicale. Présence des thérapeutes pendant toute la durée de la séance.</p> <p>Intégration : Débrief avec les thérapeutes à la fin de l'expérience. 3 séances d'intégration de 2h sur une période de 6 semaines après chaque prise de psilocybine</p> | <p>Réduction significative des scores d'anxiété et dépression lié au cancer avec une amélioration des scores de bien-être et de qualité de vie.</p> <p>Ces effets ont perduré à 6,5 mois chez 60 à 80% des patients et étaient médiés par la qualité de l'expérience liée à la prise de psilocybine.</p> | <p>Aucun effet indésirable majeur.</p> <p>Effets indésirables mineurs : légères élévations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (chez 76% des patients), des céphalées (28% des cas), des nausées (14% des cas), une anxiété passagère (17% des cas) et une symptomatologie psychotique transitoire (idées paranoïaques et trouble du cours de la pensée dans 7% des cas).</p> | <p>-Petit échantillon, peu représentatif, nombreux critères d'exclusion</p> <p>-Placebo non psychoactif, pas d'évaluation de l'insu</p> <p>-Suivi limité à 7 semaines avant crossover</p> |

|                               |  |   |  |  |   |  |  |
|-------------------------------|--|---|--|--|---|--|--|
| <p>Griffiths et al (2016)</p> | <p>Etude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo en crossover.</p> <p>51 patients atteints de cancer menaçant le risque vital avec des symptômes anxio-dépressifs ont été randomisés pour recevoir soit une dose élevée de psilocybine (22 ou 30mg/70kg) ou une dose de psilocybine très faible de 1 ou 3mg/70kg (placebo-like). Le crossover a lieu 5 semaines après avoir reçu le premier traitement et les patients ont été évalués après 6 mois.</p> | <p>51 Patients de 21 à 80 ans avec un diagnostic de cancer menaçant le pronostic et un trouble anxieux ou dépressif selon le DSM-5 lié au cancer.</p> <p>Arrêt de tout traitement antidépresseur au moins 2 semaines avant l'administration</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère</p> | <p>Capsule par voie orale 1 dose de 30 ou de 22mg/70kg (dosages élevés)</p>                      | <p>Protocole psychothérapeutique basé sur les recommandations de Johnson et al.(107)</p> <p>2 thérapeutes par patient formés par le même formateur (formation standardisée)</p> <p>Préparation (8h) : 3 séances sur une période de 1 mois</p> <p>Administration : Dans une pièce esthétiquement agréable et confortable. Patient allongé avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale. Présence des 2 thérapeutes pour toute la durée de la séance.</p> <p>Intégration : 1 séance le lendemain de chaque expérience de psilocybine puis 4 à 6 séances sur les 6 prochains mois</p> | <p>Amélioration significative dans 11 scores/17 d'anxiété et dépression avec des effets persistants à 6 mois.</p> <p>Au bout de 6 mois environ 80% des patients montraient une réponse clinique et environ 60% des patients étaient en rémission clinique.</p> <p>L'intensité de l'expérience mystique du patient lors de la prise de psilocybine était corrélée à ces effets thérapeutiques.</p> | <p>Aucun effet indésirable majeur.</p> <p>Effets indésirables mineurs : élévation modérée transitoire de la tension artérielle, nausées ou vomissements, inconfort physique, détresse psychologique transitoire, anxiété transitoire, idées paranoïaques transitoires, céphalées transitoires.</p> | <p>-Petit échantillon, peu hétérogène, nombreux critères d'exclusion</p> <p>-Placebo actif (dose faible de psilocybine) aurait pu avoir un effet thérapeutique</p> <p>-Certains patients se sont retirés de l'étude car n'ont pas toléré la nuit d'hospitalisation en psychiatrie (biais de sélection)</p> <p>-Suivi avant crossover limité à 5 semaines</p> |
| <p>Grob et al (2011)</p>      | <p>Il s'agit d'une petite étude pilote randomisée contrôlée en intra-sujet en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité et la sécurité du traitement</p>   | <p>12 patients adultes avec un diagnostic de cancer au stade avancé et un trouble anxieux selon le DSM-IV</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique</p>  | <p>Capsules par voie orale Une dose de 0,2mg/kg de psilocybine soit 14mg/70kg (dose modérée)</p> | <p>Préparation : 1 séance</p> <p>Administration : Admission du patient la veille de l'administration dans la chambre où a lieu la séance. Chambre esthétiquement</p>   | <p>Une réduction significative du score STAI est obtenue à 1 mois et 3 mois après le traitement. Une amélioration significative du score BDI est obtenue à 6 mois mais l'amélioration du POMS</p>   | <p>Aucun effet indésirable majeur.</p> <p>Effets indésirables mineurs : Élévations légères de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (effets légèrement</p>  | <p>-Petit échantillon, nombreux critères d'exclusion</p> <p>-Levée de l'insu car placebo non-psychoactif</p> <p>-Suivi limité à quelques semaines avant le</p>   |

|                                       |   |  |  |  |  |                                       |                            |
|---------------------------------------|---|--|--|--|--|---------------------------------------|----------------------------|
|                                       | <p>par psilocybine chez des patients atteints de cancer au stade avancé avec un trouble anxieux réactionnel.</p> <p>12 patients adultes avec un diagnostic de cancer au stade avancé et un trouble anxieux recevaient soit une dose de 0,2mg/kg de psilocybine soit un placebo (250mg de niacine) puis l'inverse quelques semaines plus tard dans un ordre randomisé.</p> | <p>ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère</p>  |  | <p>nt agréable et confortable. Patient allongé lors de la prise avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale. Présence de l'équipe thérapeutique pendant toute la durée de l'expérience (6h).</p> <p>Intégration : Débrief de l'expérience à la fin de la séance d'administration<br/>Suivi téléphonique régulier pendant 6 mois</p> | <p>(Profile of Mood States) n'était pas significative.</p>   | <p>sympathomimétiques).</p>           | <p>crossover</p>           |
| <b>Trouble Obsessionnel Compulsif</b> |   |  |  |  |  |                                       |                            |
| <b>Kelmendi et al (2023)</b>          | <p>Rapport de cas dans le cadre d'un essai thérapeutique en cours sur le traitement du trouble obsessionnel compulsif par la psilocybine.</p> <p>Il s'agit du cas d'un patient souffrant de TOC résistant traité par une psychothérapie assistée à la</p>   | <p>Un homme de 33 ans avec un diagnostic primaire de trouble obsessionnel compulsif.</p> <p>Score de sévérité YBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) évalué à 24 (score sévère)</p> | <p>Capsules par voie orale<br/>1 dose de 0,25mg/kg soit 17,5mg/70kg (dose modérée)</p> | <p>2 thérapeutes par patient</p> <p>Préparation : 2 séances</p> <p>Administration : Dans une chambre d'hôpital confortable et agréablement décorée. Patient allongé avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale. Présence des</p>   | <p>Suite à l'intervention avec la le patient a présenté une réduction marquée de la sévérité de ses symptômes obsessionnels avec une diminution du score YBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) de 24 à 0-2 et des améliorations émotionnelles, du fonctionnement socio-professionnel</p> | <p>Aucun effet indésirable majeur</p> | <p>-Etude de cas isolé</p> |

|                     |  |   |   |   |   |  |   |
|---------------------|--|---|---|---|---|--|---|
|                     | psilocybine et suivi pendant 1 an  |   |   | thérapeutes pendant toute la séance.<br><br>Intégration : 4 séances d'intégration 48h, 1 semaine, 2 semaines et 12 semaines après l'administration  | et de la qualité de vie persistants à 1 an de l'intervention.   |  |   |
| Moreno et al (2016) | <p>Etude pilote randomisée contrôlée en intra-sujet en aveugle, étudiant la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité potentielle du traitement par psilocybine chez des patients souffrant de TOC.</p> <p>9 patients souffrant de TOC sans comorbidités ont reçu jusqu'à 4 doses de psilocybine à 1 semaine d'intervalle avec 4 dosages différents dans un schéma d'escalade de doses 0,1mg/kg (dose faible) puis 0,2mg/kg (dose modérée) puis 0,3mg/kg (dose élevée) et une dose 0,025mg/kg (dose très faible placebo) Introduite de façon</p> | <p>9 Patients adultes avec un diagnostic de TOC selon le DSM-IV avec au moins 1 échec de traitement ISRS et une exposition antérieure aux psychédéliques bien tolérée.</p> <p>Arrêt de tout psychotrope au moins 2 semaines avant l'intervention. Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère.</p> | <p>Capsules par voie orale 3 doses efficaces à 1 semaine d'intervalle 0,1mg/kg (dose faible) puis 0,2mg/kg (dose modérée) puis 0,3mg/kg (dose élevée)</p> | <p>2 thérapeutes par patient.</p> <p>Préparation : 2 séances de préparation</p> <p>Administration : Dans un bureau de consultation aménagé suivi d'une hospitalisation pour une période d'observation d'une nuit dans un service de psychiatrie. Patient allongé avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale.</p> <p>Intégration : Débrief avec les thérapeutes à la fin de l'expérience</p> | <p>Des diminutions statistiquement significatives de la sévérité des symptômes de TOC d'intensité variable (23% à 100% de réduction du score YBCOS <math>p=0,028</math>) ont été observés chez tous les patients lors d'au moins 1 session de psilocybine et persistantes au-delà de 24h. 1 patient avait atteint les critères de rémission à 6 mois de l'intervention.</p> | <p>Les séances de psilocybine étaient bien tolérées. 1 patient a fait une hypertension légère et passagère sans que ça ne soit associé à des symptômes anxieux ou somatiques. Aucun autre effet indésirable n'a été observé.</p> | <p>-Petit échantillon, nombreux critères de sélection.</p> <p>-Risque de levée de l'insu avec le placebo</p> <p>-Suivi limité à 24h</p> |

|                                      |   |  |   |   |   |   |   |
|--------------------------------------|---|--|---|---|---|---|---|
|                                      | aléatoire après la première dose. Suivi jusqu'à 24h.  |  |   |   |   |   |   |
| <b>Trouble dysmorphique corporel</b> |   |  |   |   |   |   |   |
| <b>Schneier et al (2023)</b>         | <p>Etude pilote de faisabilité en ouvert pour évaluer la tolérabilité, la sécurité et l'efficacité du traitement par psilocybine chez des patients souffrants de trouble dysmorphique corporel.</p> <p>12 patients adultes souffrant de trouble dysmorphique corporel résistant à au moins un traitement ISRS ont reçu une dose de 25mg de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique. Suivi jusqu'à 12 semaines de l'intervention</p> | <p>12 patients de 18 à 55 ans Diagnostic de Trouble Dysmorphique Corporel non délirant selon le DSM-5 D'intensité modérée à sévère (score YBCOS <math>\geq</math> 24 et score CGI <math>\geq</math> 4) Résistance ou intolérance à au moins un traitement par ISRS.</p> <p>Arrêt de tout psychotrope au moins 2 semaines avant l'intervention. Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif ou de pathologie médicale sévère. Pas d'usage de psychédéliques dans les 3 derniers mois.</p> | <p>Capsules par voie orale Une dose de 25mg (dose élevée)</p> | <p>2 thérapeutes par patients formés selon le protocole de la psilocybine pour la dépression de Tai et al (108)</p> <p>Préparation : 4 séances de préparation avec les 2 thérapeutes</p> <p>Administration (7 à 8h) : Dans une pièce aménagée et adaptée à l'administration de psychédéliques. Patient allongé avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale. Présence des thérapeutes pendant toute la séance.</p> <p>Intégration : 1 séance le lendemain puis 1 semaine après l'administration</p> | <p>Le score BDD-YBCOS a significativement diminué à partir de la 1ère semaine jusqu'à 12 semaines après l'intervention avec une taille d'effet importante.</p> <p>58% (7/12) des patients étaient répondeurs (<math>\geq</math>30% de réduction dans le BDD-YBOCS).</p> | <p>Aucun effet indésirable majeur.</p> <p>11 patients ont rapporté des effets secondaires mineurs et résolutifs dans les 48h après l'intervention : fatigue, céphalées, nausées, somnolence, vertiges, insomnie.</p> <p>D'autres effets indésirables mineurs potentiels ont été rapportés au-delà d'une semaine après la prise : une baisse transitoire de la libido pendant 2 semaines, des brefs épisodes de dysphorie (tristesse, larmoiements) pendant 2 semaines, des épisodes d'hallucinations visuelles pendant la 3e et la 7e semaine après la prise.</p> | <p>-étude en ouvert sans groupe contrôle sans comparateur</p> <p>-un petit échantillon peu hétérogène, nombreux critères de sélection</p> <p>-Il était également demandé aux patients de poursuivre une psychothérapie à leur compte après l'intervention ce qui aurait pu contribuer au bénéfice thérapeutique</p> <p>-Suivi limité à 12 semaines.</p> |

|                                 |  |  |   |   |  |  |   |
|---------------------------------|--|--|---|---|--|--|---|
| <b>Addiction à l'alcool</b>     |  |  |   |   |  |  |   |
| <b>Bogenschutz et al (2022)</b> | <p>Essai clinique multicentrique randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité de la thérapie assistée à la psilocybine dans le traitement de l'addiction à l'alcool.</p> <p>95 patients ont été randomisés pour recevoir 12 semaines de psychothérapie avec soit 2 doses de psilocybine (49 patients) à la 4e et 8e semaine soit un placebo actif la diphenhydramine (46 patients). Suivi jusqu'à 32 semaines après la première intervention.</p> | <p>95 patients âgés de 25 à 65 ans Diagnostic de dépendance à l'alcool selon le DSM-IV avec au moins 4 jours de consommation forte dans les 30 derniers jours avec un désir d'arrêter ou diminuer leur consommation.</p> <p>Arrêt de tout psychotrope au moins 2 semaines avant l'intervention. Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble lié à l'usage de substance ou de pathologie médicale sévère. Pas d'usage de psychédéliques plus de 25 fois dans la vie.</p> | <p>2 doses à la 4e et 8e semaine de psychothérapie. Capsules par voie orale dosage de 25mg/70kg à la première session majorée à 30mg/70kg à la deuxième session si les patients étaient d'accord et qu'ils n'avaient pas d'effets indésirables significatifs à la première session.</p> <p>Si score MEQ <math>\leq 0,6</math> à la 1ère session, la dose de la 2ème session était majorée à 40mg/70kg.</p> <p>2e session annulée si le patient le souhaite.</p> | <p>Le protocole de psychothérapie basé sur le modèle de Bogenschutz et al ((109)) qui comprend des éléments d'entretien motivationnel et de TCC</p> <p>2 thérapeutes par patient : 1 thérapeute spécialisé dans l'addiction à l'alcool et un thérapeute spécialisé dans la psychothérapie assistée à la psilocybine. Les thérapeutes ont reçu une formation spécifique standardisée.</p> <p>12 séances hebdomadaires de psychothérapie dont :</p> <p>Préparation : 2 séances de préparation à la psilocybine avant la 1<sup>ère</sup> administration et 1 séance avant la 2<sup>e</sup> session</p> <p>Administration (8h) : Dans une pièce confortable et conviviale. Patient allongé avec un masque sur les yeux et un casque avec une liste d'écoute musicale.</p> | <p>32 semaines après l'intervention le pourcentage de jours de forte consommation d'alcool dans le groupe psilocybine était de 9,7% versus 23,6% dans le groupe diphenhydramine avec une différence significative entre les deux groupes 13.9% (95% CI, 3.0–24.7; P = .01).</p> <p>La consommation quotidienne moyenne d'alcool était également plus basse dans le groupe psilocybine.</p> | <p>Aucun effet indésirable majeur</p> <p>Évènements indésirables mineurs : Les céphalées étaient fréquentes après l'administration de psilocybine chez 43,8% (21/48) des patients. L'anxiété et la nausée étaient fréquemment rapportés aussi. 2 patients ont reçu une dose de 10mg de diazepam PO pour un état anxieux lors de leur 2ème séance de psilocybine qui a été résolutif au bout de 45min et 210min. 1 patient a rapporté un épisode d'idées suicidaires passives pendant 15min lors d'une session de psilocybine qui a été résolutif sans séquelles.</p> | <p>-Les patients de l'étude ont une moins forte consommation d'alcool moyenne de départ que dans la littérature</p> <p>-Nombreux critères de sélection</p> <p>-Placebo non psycho-actif (levée de l'insu et biais d'attente)</p> <p>-Suivi limité à 32 semaines</p> |



|                          |  |   |  |   |  |                                       |  |
|--------------------------|--|---|--|---|--|---------------------------------------|--|
|                          |  |   |  | Présence des 2 thérapeutes pendant toute la séance.<br>Débrief de l'expérience à la fin de la séance.<br><br>Intégration : 1 séance d'intégration le lendemain de l'expérience  |  |                                       |  |
| Bogenschutz et al (2015) | <p>Etude pilote de faisabilité en ouvert pour évaluer le potentiel thérapeutique et la sécurité de la thérapie assistée à la psilocybine dans la dépendance à l'alcool.</p> <p>10 patients alcoolo-dépendants ont reçu 1 ou 2 doses de psilocybine avec des séances de psychothérapie.</p> | <p>10 Patients âgés de 25 à 65 ans<br/>Diagnostic de dépendance à l'alcool selon le DSM IV.avec au moins 2 journées de forte consommation d'alcool dans les 30 derniers jours.</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble lié à l'usage de substance ou de pathologie médicale sévère.<br/>Pas d'usage de psychédéliques dans les 30 derniers jours ou plus de 10 fois au cours de la vie.</p> | <p>Capsules par voie orale à la dose de 0,3mg/kg (dose modérée) à la première session et 0,4mg/kg (dose élevée) à la deuxième session.</p> <p>La dose modérée était maintenue lors de la deuxième session si le patient le souhaitait ou s'il avait eu des effets indésirables significatifs à la 1ère session ou s'il avait eu une expérience subjective très forte à la 1ère session (score MEQ très élevé).</p> | <p>Protocole de thérapie standardisé et manualisé avec des éléments de thérapie motivationnelle et pour l'addiction à l'alcool</p> <p>2 thérapeutes par patient : 1 thérapeute spécialisé dans la thérapie motivationnelle et un thérapeute spécialisé dans la thérapie assistée à la psilocybine</p> <p>12 séances hebdomadaires de psychothérapie dont 3 séances de préparation, 2 séances d'administration de psilocybine à la 4<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> semaine et 3 séances d'intégration.</p> <p>Administration dans une pièce conviviale, patient allongé avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale.</p> | <p>Réduction significative de la consommation d'alcool chez les patients après le traitement par psilocybine avec un effet persistant jusqu'à 36 semaines.</p> <p>L'intensité des effets de la psilocybine étaient prédictifs de la réponse thérapeutique.</p> | <p>Aucun effet indésirable majeur</p> | <p>-Etude en ouvert sans groupe contrôle, sans comparateur</p> <p>-Petit échantillon, nombreux critères de sélection</p> <p>- Consommations d'alcool auto-rapportées par les patients (absence de vérification des marqueurs biologiques)</p> <p>-Suivi limité à 36 semaines</p> |

|                                  |  |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------------|--|---|---|---|---|---|---|
|                                  |  |   |   | Présence des thérapeutes pendant toute la durée de la séance (environ 8h)   |   |   |   |
| <b>Addiction au tabac</b>        |  |   |   |   |   |   |   |
| <b>Garcia-Romeu et al (2014)</b> | <p>Etude pilote en ouvert évaluant la faisabilité, la sécurité et l'efficacité potentielle de l'adjonction du traitement par psilocybine au traitement du sevrage tabagique chez des patients avec une addiction au tabac.</p> <p>15 patients fumeurs ont reçu une dose modérée (20mg/70kg) et une dose élevée (30mg/70kg) de psilocybine dans le cadre d'une thérapie comportementale et cognitive pour l'arrêt du tabac. Suivi jusqu'à 6 mois après l'intervention</p> | <p>15 Patients adultes, tabagisme actif avec au moins 10 cigarettes par jour, plusieurs tentatives de sevrage échouées et un désir de sevrage actuel</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble lié à l'usage de substance ou de pathologie médicale sévère.</p> | <p>Capsules par voie orale<br/>Une dose modérée (20mg/70kg) à la 3<sup>e</sup> semaine et une dose élevée (30mg/70kg)</p> | <p>Une thérapie comportementale et cognitive pour l'arrêt du tabac structurée sur 15 semaines (programme « Quit for Life »)<br/>Avec administration de psilocybine à la 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> semaine.</p> <p>2 à 3 thérapeutes par patient</p> <p>Préparation : 4 séances hebdomadaires de préparation avant la 1<sup>ère</sup> prise</p> <p>Administration : Dans une pièce conviviale et confortable. Patient allongé avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale. Présence des thérapeutes pendant toute la séance.</p> <p>Intégration : 1 séance le lendemain de chaque administration de psilocybine et 1 séance hebdomadaire</p> | <p>80% (12/15) patients ont montré une abstinence vérifiée par des marqueurs biologiques à 6 mois de suivi.</p> | <p>Pas d'effets indésirables majeurs.</p> <p>Effets indésirables mineurs : une sensation de peur, peur de devenir fou, et de claustrophobie chez 40% (6/15) des patients, des céphalées transitoires, des élévations légères de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque</p> | <p>-Etude en ouvert sans groupe contrôle et sans comparateur</p> <p>-Petit échantillon, nombreux critères de sélection</p> <p>-Echantillon homogène en termes de niveau d'éducation et d'origine culturelle</p> |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | e jusqu'à la<br>fin de l'étude<br>Appels<br>téléphoniques<br>brefs<br>quotidiens<br>pendant les 2<br>semaines<br>suivant<br>l'administratio<br>n |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

## Psilocybine dans la dépression primaire :

- **Sloshower et al (2023): “Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial”** (110)

### Résumé de l'étude :

Cette étude est menée par l'équipe de Sloshower au département de psychiatrie de la faculté de médecine de l'Université de Yale aux Etats-Unis et publiée dans le « Journal of Psychopharmacology » dans le but d'évaluer l'efficacité de la thérapie assistée à la psilocybine dans une étude en crossover contre placebo.

Il s'agit donc d'une étude en double aveugle contrôlée par un placebo en intra-sujet sur 19 patients atteints de trouble dépressif modéré à sévère. Les patients ont tous d'abord reçu le placebo avec un soutien psychothérapeutique puis 4 semaines plus tard la psilocybine à dose élevée (0,3 mg/kg) avec un soutien psychothérapeutique.

Les critères de jugements principaux étaient les scores de dépression HAM-D (hamilton depression rating scale) et QIDS (quick inventory of depressive symptomatology), anxiété HAM-A (Hamilton anxiety rating scale) mesurés sur une période de 16 semaines.

Une réduction significative des scores d'anxiété et de dépression sont obtenus après le traitement par placebo et par psilocybine sans différence significative entre les deux groupes. Cependant les tailles d'effets pour la dépression était plus important pour la psilocybine ( $d' = 1.02-2.27$ ) que pour le placebo ( $d' = 0.65-0.99$ ) et les taux de réponse (66,7%) et de rémission (46.7%) étaient plus importants pour la psilocybine et plus persistants. Il n'y avait pas de corrélation retrouvée entre l'intensité de l'expérience mystique induite par la psilocybine et l'effet antidépresseur.

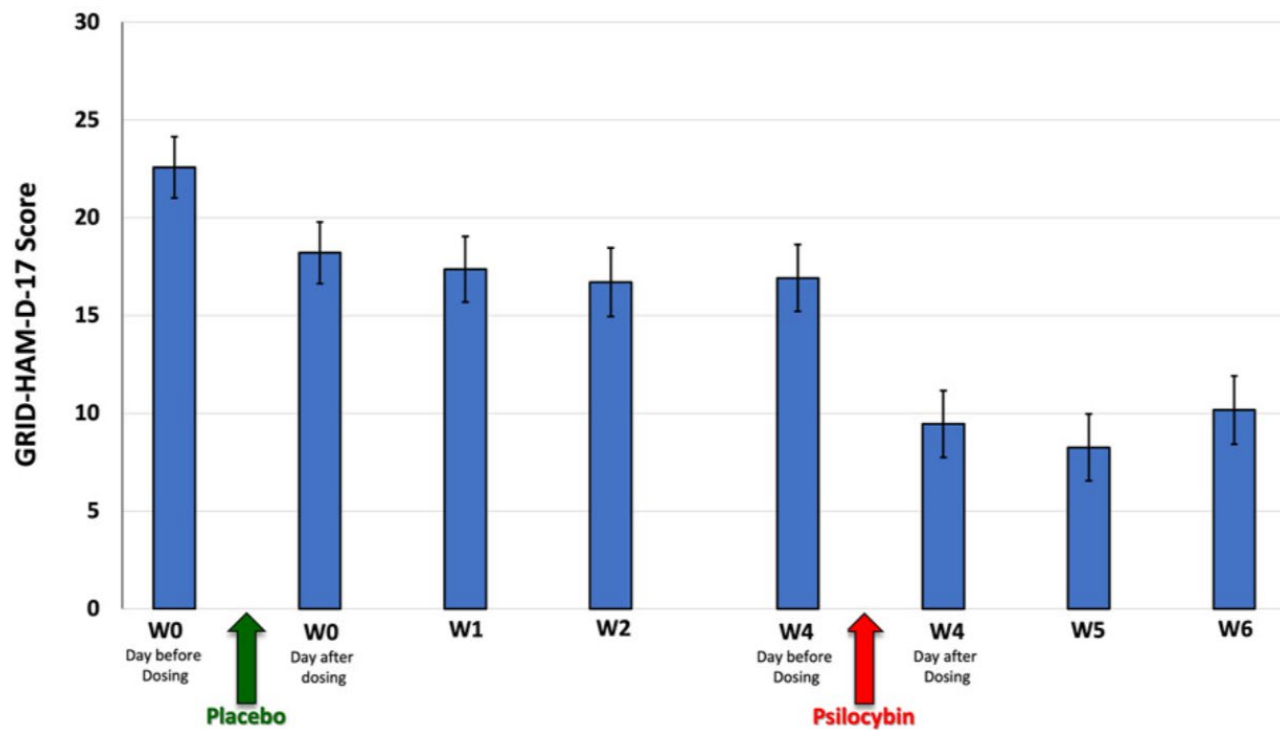


Figure 19 Evolution du score de dépression de Hamilton

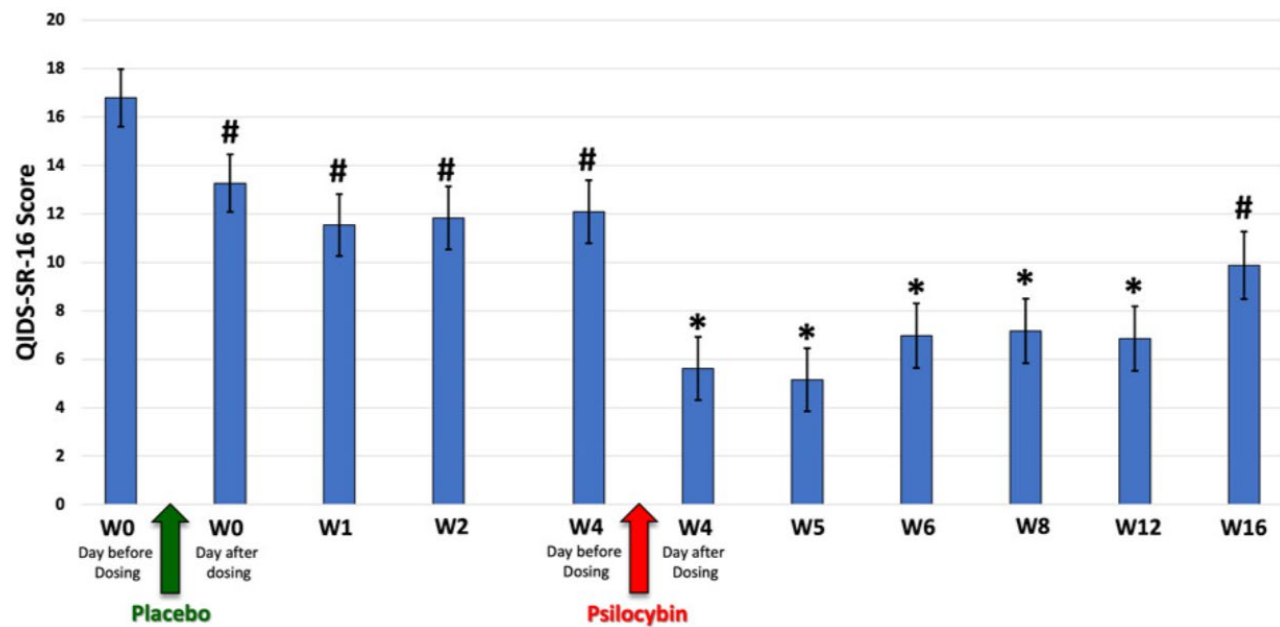


Figure 20 Evolution du score QIDS-SR 16 (quick inventory of depressive symptomatology–self-report 16 item)

### **Sélection des patients :**

Avant l'inclusion les patients devaient passer une évaluation psychiatrique (entretien et SCID-5) et un bilan médical avec examen clinique, ECG, bilan biologique général, bilan urinaire (BU, recherche de toxiques, test de grossesse). Le traitement antidépresseur était progressivement arrêté sous la surveillance du psychiatre traitant du patient.

#### Critères d'inclusion :

- Patients adultes âgés de 18 à 65 ans
- Diagnostic d'EDC selon le DSM-5 avec le SCID-5
- Episode d'intensité modérée à sévère (HAM-D $\geq$ 17) qui dure depuis au moins 6 semaines
- Echec d'au moins un traitement antidépresseur
- Doit accepter de ne pas consommer d'alcool, de substances ou d'automédication la veille, le jour et le lendemain de la prise de psilocybine

#### Critères d'exclusion :

##### Psychiatriques :

- Antécédent personnel ou familial de trouble psychotique ou bipolaire
- Trouble neurocognitif
- Diagnostic psychiatrique primaire autre qu'un épisode dépressif
- Risque suicidaire élevé
- Traitement psychotrope en cours (doit arrêter son traitement antidépresseur au moins 2 semaines avant l'inclusion)
- Trouble lié à l'usage de substance en cours ou dans les 3 derniers mois

- Prise de psilocybine dans la dernière année
- Trouble lié à l'usage de substances hallucinogènes ou antécédent d'intolérance aux effets des hallucinogènes

Non psychiatriques :

- Pathologie médicale non contrôlée (HTA, cardiopathie, néphropathie, hépatopathie, diabète, épilepsie, dysthyroïdie)
- Anomalie biologique significative lors du bilan biologique initial
- Anomalie à l'ECG (QTc $\geq$ 500ms)
- Grossesse, allaitement ou femme en âge de procréer sans moyen de contraception efficace

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Le protocole psychothérapeutique était basé sur un manuel de thérapie semi-structuré développé pour l'étude « The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression » (106).

Ce protocole suit le schéma classique des thérapies assistées aux psychédéliques avec une phase de préparation, un accompagnement lors de la séance d'administration et une phase d'intégration en incorporant des principes de la thérapie ACT (Acceptance and Commitment Therapy) permettant de standardiser l'approche thérapeutique à travers les participants.

Thérapeutes :

Les thérapeutes étaient tous des cliniciens diplômés et expérimentés dans le traitement de la dépression. Ils ont suivi une formation de 4 jours conçue pour l'étude.

A chaque patient était attribué 1 thérapeute avec le psychiatre de l'étude qui participait au suivi de tous les patients. Le genre du thérapeute était basé sur la préférence du patient (par exemple préférence d'une femme en cas d'antécédent d'abus sexuel).

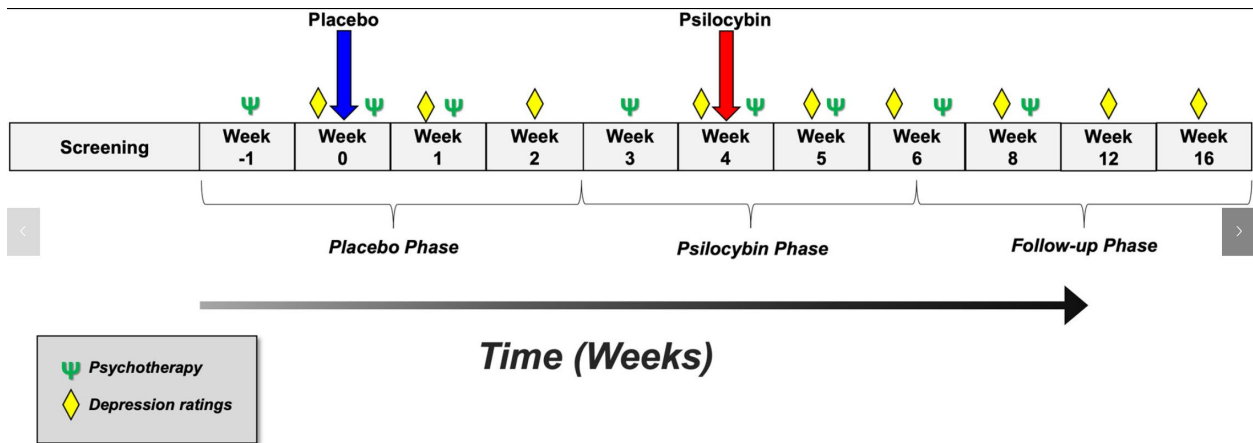


Figure 21 Schéma du protocole thérapeutique de l'étude

Préparation et intégration :

La séance de psilocybine était précédée d'une séance de préparation de 2h et suivie de deux séances d'intégration ou debriefing de 1h le lendemain et 1 semaine après l'administration. Deux séances d'intégration supplémentaires étaient ensuite proposées pour consolider les effets thérapeutiques. Les séances de psychothérapies pouvaient se faire en présentiel ou en vidéo-conférence.

Administration :

Le jour de la prise de psilocybine les patients arrivaient à 8h30 et devaient d'abord passer un éthylotest et une recherche de toxiques urinaires. Les constantes étaient prises et un petit déjeuner léger était proposé.



La séance de psilocybine avait lieu dans un bureau de consultation décoré et meublé de façon esthétiquement agréable avec un canapé, des œuvres d'art, des plantes et une lumière tamisée. Les thérapeutes étaient présents pendant toute la durée de la séance en adoptant une approche de soutien non-directif. Les patients avaient comme consigne de diriger leur attention vers l'intérieur le plus possible à l'aide d'un masque pour les yeux et d'un casque avec une liste d'écoute musicale standardisée pour l'expérience.

Depuis l'épidémie de COVID-19 l'accompagnement et la surveillance du patient pouvait se faire par le thérapeute en vidéo-conférence depuis un bureau adjacent au lieu de rester dans la même chambre. Cela permettait de limiter le nombre de personnes présentes dans une même pièce mais ça permet à la fois au patient d'être plus confortable sans être tout le temps obligé de porter un masque et un casque de musique.

Les constantes des patients étaient surveillées toutes les 30min pendant les 2 premières heures puis toutes les heures.

Pendant la séance de psilocybine, en cas de survenue de détresse physique ou psychologique (anxiété, oppression thoracique, etc) les mesures de soutien suivantes étaient utilisées : réassurance verbale et non-verbale, techniques d'ancrage, respiration profonde, réorientation vers le moment présent (enlever le masque et le casque et interagir avec les thérapeutes) et l'utilisation judicieuse du toucher thérapeutique si le patient y avait consenti lors des séances de préparation. En cas de besoin des médicaments d'urgence étaient à disposition pour soulager le patient (lorazepam, risperidone, captopril).

Les patients avaient l'obligation de rester sur site pendant au moins 6h après la prise de psilocybine et leur état était réévalué à la fin de l'expérience avant de les autoriser à sortir. Ils devaient sortir accompagnés d'une personne de confiance et ne pouvaient pas conduire.

### **Effets indésirables :**

Il n'y avait pas d'effets secondaires majeurs pendant les séances de psilocybine ou de recours aux médicaments d'urgence. 1 effet indésirable majeur a été observé après la séance de psilocybine chez une patiente qui a demandé une hospitalisation psychiatrique 2 semaines après la séance de psilocybine pour son état dépressif persistant.

Il y avait des effets secondaires mineurs liés à la prise de psilocybine dont les plus fréquents étaient des céphalées transitoires (7 patients), une anxiété ou dysphorie transitoire (6 patients). Il s'agit d'effets indésirables attendus et qui peuvent être gérés par des mesures de soutien thérapeutique.

Des élévations légères de la pression artérielle ont été observées sans nécessiter d'intervention médicale.

Aucun cas de trouble post-hallucinatoire persistant ou de symptomatologie psychotique persistante ou d'abus de substance n'étaient observées ou rapportées.

Plusieurs patients étaient favorables pour recommencer cette expérience thérapeutique.

| Table S7: Adverse Events by System on Dosing Days |         |                |
|---|---------|----------------|
|   | Placebo | Psilocybin     |
| <b>Nervous</b>                                    | 2       | 10             |
| Headache  | 2       | 5 <sup>1</sup> |
| Motor discoordination                             | 0       | 2              |
| Restlessness                                      | 0       | 2              |
| Numbness  | 0       | 1              |
| <b>Musculoskeletal</b>                            | 0       | 3              |
| Chest tightness/discomfort                        | 0       | 2 <sup>2</sup> |
| Joint pain  | 0       | 1 <sup>3</sup> |
| <b>Psychiatric</b>                                | 1       | 7              |
| Anxiety   | 0       | 3              |
| Disorganized speech                               | 0       | 1              |
| Dysphoria   | 1       | 3              |
| <b>Renal and Urinary</b>                          | 0       | 1              |
| Urinary Incontinence                              | 0       | 1 <sup>4</sup> |
| <b>Gastrointestinal</b>                           | 0       | 4              |
| Nausea  | 0       | 2              |
| Vomiting  | 0       | 0              |
| Stomach discomfort                                | 0       | 1              |
| Abdominal pain                                    | 0       | 1              |
| <b>Any adverse event</b>                          | 3       | 25             |

All headaches were mild or moderate in severity with six migraine-type headaches and one tension-type headache. <sup>2</sup>Transient chest tightness and discomfort associated with mild difficulty breathing. <sup>3</sup>The participant had preexisting osteoarthritis. Worsening of joint pain was reported during the dosing session. <sup>4</sup>The participant had motor discoordination and difficulty walking to the bathroom that led to an incident of urinary incontinence.

Figure 22 Tableau des effets indésirables liés à la prise de psilocybine.

## Conclusion :

Cette étude n'a pas retrouvé d'amélioration significative dans les mesures de dépression et d'anxiété après le traitement par psilocybine et psychothérapie par rapport au traitement par placebo et psychothérapie malgré une amélioration significative observée par rapport à l'état de base pour les deux interventions.

Cependant une taille d'effet plus importante et des effets antidépresseurs persistants à 2 mois après le traitement par psilocybine sont observés ce qui va dans le sens de plusieurs études qui retrouvent une efficacité significative et persistante du traitement par psilocybine par rapport au placebo.

La conception de l'étude en intra-sujet permet d'améliorer la comparabilité des groupes mais il est difficile de tirer des conclusions sur les effets persistants au-delà 4 semaines après l'intervention par psilocybine.

L'administration des traitements par ordre fixe à tous les participants du placebo en premier lieu puis de la psilocybine a pour but de limiter les biais d'attente et d'améliorer l'insu en évitant la levée fonctionnelle de l'insu si les participants reçoivent la psilocybine en premier vu ses effets psychoactifs intenses. De plus cela permet de limiter le report des effets de la psilocybine sur le placebo si celui-ci est donné en deuxième.

Limites :

Un effet de report a toutefois été observé car une amélioration significative de la dépression était déjà obtenue après le traitement par placebo et psychothérapie ce qui a pu limiter la possibilité d'observer une amélioration significative après le traitement par psilocybine. Cet effet pourrait s'expliquer par l'efficacité du modèle psychothérapeutique innovant qui était basé sur la thérapie ACT mais l'efficacité isolée de ce nouveau modèle n'a pas été évaluée par des études.

L'efficacité du traitement par placebo et psychothérapie pourrait aussi s'expliquer par les effets d'attente car la plupart des participants avaient des attentes importantes vis-à-vis du traitement par psilocybine et malgré les mesures prises pour améliorer l'insu 78,9% des participants avaient deviné que le premier traitement qui leur était donné était le placebo. La plupart des patients s'attendaient donc à recevoir la psilocybine en deuxième et s'étaient donc activement impliqués dans les séances de psychothérapie. La levée de l'insu au moment de la prise de psilocybine a également pu jouer un rôle dans les effets thérapeutiques persistants observés après le traitement par psilocybine. A la fin de l'étude plusieurs patients ont exprimé le désir d'avoir des séances de psilocybine supplémentaires ce qui suggère que plusieurs séances de psilocybins

peuvent être nécessaires, particulièrement dans les cas de troubles sévères ou résistants.

De plus l'échantillon était de faible taille car la taille de l'échantillon était initialement conçue pour des investigations neurophysiologiques ce qui limite la puissance statistique de cette étude clinique. L'échantillon d'étude manquait aussi de diversité et était plutôt homogène en termes de niveau d'éducation et d'origine.

Une corrélation significative est retrouvée entre la qualité de l'expérience et l'efficacité thérapeutique après le traitement par placebo ce qui souligne l'importance de l'effet des biais d'attente.

Cette étude suggère donc que l'effet thérapeutique serait médié par une interaction complexe des effets neurobiologiques (rôle de la substance) et psychosociaux (rôle de la psychothérapie, de l'effet d'attente et de l'effet placebo) dans la thérapie assistée aux psychédéliques.

- **Raison et al (2023) : Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder** (111)

#### **Résumé de l'étude :**

Cette étude américaine multicentrique publiée dans le journal « JAMA Psychiatry » avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration d'une dose de psilocybine à des patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé.

Il s'agit d'un essai clinique de phase 2 multicentrique (11 centres américains) randomisé contre placebo en double aveugle. Les 104 participants étaient des patients adultes diagnostiqués avec un épisode dépressif caractérisé d'intensité au moins modérée et

d'une durée d'au moins 60 jours. 51 patients étaient traités par 25mg de psilocybine (dose élevée) avec soutien psychothérapeutique et 53 patients étaient traités par un placebo (100mg de niacine) avec soutien psychothérapeutique.

Le critère de jugement principal était le score MADRS à 43 jours de l'intervention. Les critères de jugement secondaires étaient le score MADRS à 8 jours après l'intervention, l'échelle d'invalidité de Sheehan et les taux de réponse et de rémission soutenues.

Le groupe traité par psilocybine a montré une réduction significative du score MADRS comparé au groupe placebo 43 jours après l'intervention (**-12.3 [95% CI, -17.5 to -7.2] ; P <.001**) et à 8 jours après l'intervention (**-12.0 [95% CI, -16.6 to -7.4] ; P <.001**). Le groupe psilocybine a montré une réduction significative de l'échelle d'invalidité de Sheehan comparé au groupe placebo ( **-2.31 [95% CI, 3.50-1.11] ; P <.001**). Il y avait significativement plus de patients dans le groupe psilocybine qui ont montré une réponse soutenue au traitement mais pas une rémission soutenue.

Il n'y avait pas d'effets indésirables graves constatés.

Le traitement par psilocybine avec soutien psychothérapeutique est donc associé à une réponse cliniquement significative des symptômes dépressifs et de l'invalidité fonctionnelle dans la dépression sans effets indésirables graves.

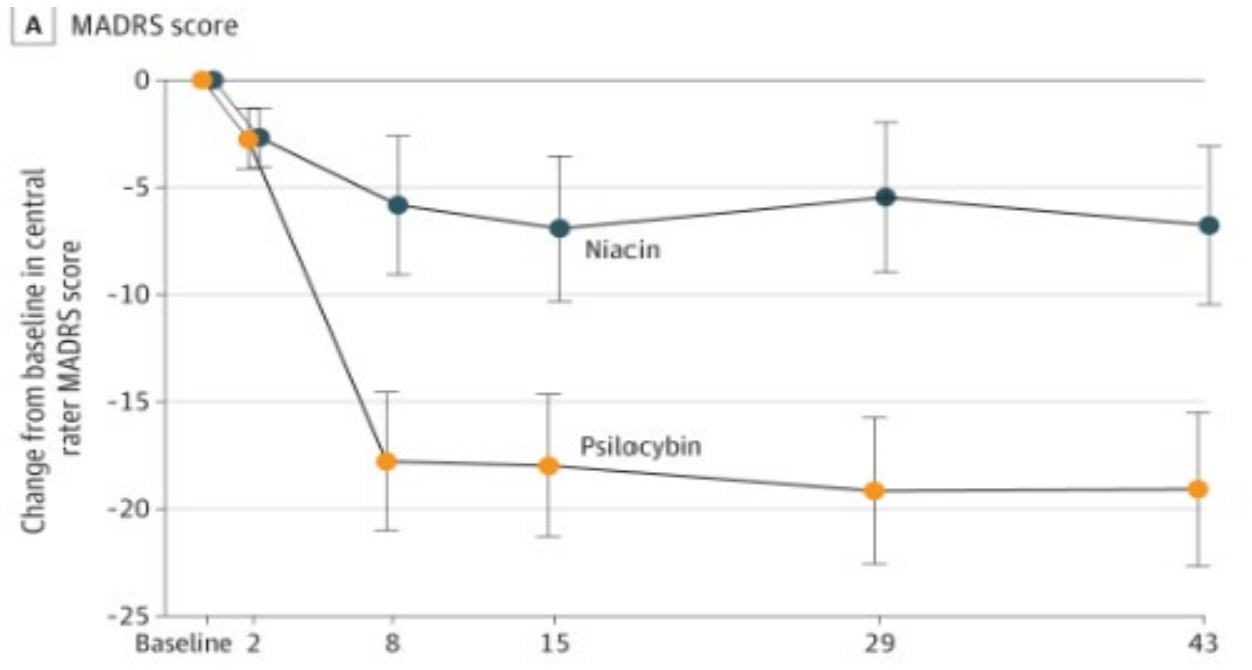


Figure 23 évolution du score MADRS après l'intervention

### Sélection des patients :

Le processus de sélection des patients durait 1 à 5 semaines pour permettre une évaluation psychiatrique et médicale complète et pour permettre l'arrêt progressif des traitements psychotropes.

- Critères d'inclusion :

Les patients étaient des adultes âgés de 21 à 65 ans qui correspondaient aux critères DSM-5 d'épisode dépressif caractérisé avec un épisode qui dure depuis au moins 60 jours. Le score MADRS devait être  $\geq 28$  (intensité modérée à sévère). Les patients traités par antidépresseurs devaient arrêter progressivement leur traitement.

- Critères d'exclusion :

- Psychiatriques : Antécédents personnels ou familiaux (au 1<sup>er</sup> degré) de psychose ou de manie, trouble lié à l'usage d'alcool ou de substances,

antécédent d'usage de psychédéliques, risque suicidaire moyen ou élevé ou passage à l'acte suicidaire dans la dernière année, refus d'interrompre une psychothérapie en cours, refus d'arrêter le traitement psychotrope en cours (sauf les benzodiazépines au long cours), trouble de personnalité antisociale.

- Non psychiatriques : femmes enceintes, maladie coronarienne, syndrome du QT long, hypertrophie cardiaque, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, antécédent d'infarctus myocardique, tachycardie, anomalie à l'ECG, valvulopathie ou valve artificielle, hypertension artérielle, antécédant d'AVC ou AIT, insuffisance hépatique, maladie épileptique, diabète insulino-dépendant, refus de suspendre un traitement par tadalafil ou sildenafil.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Thérapeutes :

Les thérapeutes étaient soit des médecins soit des doctorants en psychologie et les co-thérapeutes étaient des professionnels de santé mentale avec un niveau licence. Tous les thérapeutes ont reçu une formation spécifique avant de commencer l'étude.

Préparation :

Après l'inclusion, les patients devaient participer à plusieurs séances de préparation dans la semaine précédant la prise de psilocybine d'une durée totale de 6 à 8h sur



plusieurs jours avec un thérapeute et un co-thérapeute qui accompagneront le patient tout le long de l'étude.

L'objectif des séances de préparation :

- Etablir une alliance thérapeutique en vue de la séance de psilocybine (aborder l'histoire du patient et sa situation actuelle)
- Discuter des attentes et des intentions du patient pour la séance de psilocybine
- Rencontrer la personne de confiance du patient et lui expliquer les consignes de sécurité pour bien accompagner le patient après l'expérience

Les séances de préparation peuvent avoir lieu au même endroit que la prise de psilocybine pour que le patient se familiarise avec l'environnement avant la prise. Les séances de préparation peuvent avoir lieu en visio-conférence mais au moins une séance doit avoir lieu en présentiel.

Après la fin de la préparation une séance d'évaluation avant la séance de psilocybine est réalisée pour réévaluer le risque suicidaire et toute contre-indication au traitement par psilocybine.

Administration :

Le jour de la séance de psilocybine le patient est réévalué sur le plan clinique, une recherche de toxiques urinaires et un test urinaire de grossesse est réalisé.

Le consentement du patient est recueilli et quelques consignes de sécurité lui sont données :

- Il doit rester sur site pour une durée d'au moins 7h après l'ingestion de psilocybine et doit quitter les lieux accompagné de sa personne de confiance.

- Il ne doit pas avoir de comportements auto- ou hétéro-agressif pendant la séance
- Il ne doit pas causer de dommage matériel pendant la séance
- Il doit signaler la survenue d'idées ou d'envies suicidaires pendant toute la durée de l'étude

Les constantes vitales sont mesurées pour éliminer une hypertension artérielle ou une tachycardie : la TAS doit être comprise entre 90mmHg et 140mmHg et la fréquence cardiaque entre 50 et 100bpm pour procéder à la prise de psilocybine.

La psilocybine est ingérée par le patient sous forme de capsule. La séance de psilocybine dure 7 à 10h et a lieu dans une pièce confortable sous la supervision des 2 thérapeutes qui ont mené les séances de préparation. Les patients étaient encouragés à porter un masque sur les yeux et un casque avec une liste d'écoute musicale spécialement conçue pour favoriser l'introspection. Des petites pauses sont autorisées pour les thérapeutes mais au moins un thérapeute doit toujours rester présent en continu. Le rôle des thérapeutes pendant l'expérience :

- La supervision continue permet d'établir un cadre rassurant pour le patient, assurant que le patient pourra recevoir une réassurance et un soutien psychologique à tout moment en cas de survenue d'émotions difficiles, d'angoisse ou d'agitation
- Surveillance régulière des effets indésirables (nausées, détresse psychologique, vellétés auto-agressives, etc) et des constantes (TA et FC à 30min, 60min, 90min, 120min, 4h, 6h et 7h)

Un médecin d'astreinte doit rester joignable et disponible dans les 5 minutes en cas d'urgence médicale ou psychiatrique. Il est responsable de la prise en charge médicale des patients (administration de médicaments d'urgence notamment) et de l'évaluation des patients avant d'autoriser le retour à domicile. Il doit rester d'astreinte pour la nuit jusqu'au lendemain lorsque le patient retournera pour sa première séance d'intégration avec ses thérapeutes.

Les médicaments d'urgence sont destinés au traitement de l'hypertension artérielle (nitroglycérine, clonidine) et de l'agitation aiguë (diazepam, risperidone). Les patients peuvent être conduits aux urgences en cas d'échec de la gestion médicamenteuse. Des intervenants supplémentaires peuvent intervenir dans la pièce en cas d'urgence seulement (pour minimiser les distractions pour le patient).

A la fin de la séance le patient est autorisé à rentrer à domicile avec sa personne de confiance si son évaluation clinique est normale. En cas de légère persistance des effets psychoactifs de la psilocybine (distorsions sensorielles) le patient sera surveillé jusqu'à la fin des effets. En cas de perturbations sensorielles sévères ou de détresse psychologique ou idées suicidaires le patient peut être orienté aux urgences.

Un formulaire est distribué au patient pour qu'il puisse résumer son expérience subjective par écrit et en rediscuter pendant les séances d'intégration.

Les thérapeutes et le médecin d'astreinte doivent rester joignables pendant la nuit.

Intégration :

Après la séance de psilocybine plusieurs séances d'intégration d'une durée totale de 4h étaient proposées avec les thérapeutes.

La première visite était réalisée le lendemain de l'expérience pour évaluer la sécurité du patient et débiter le travail d'intégration.

Un appel téléphonique est proposé 5 jours après l'expérience pour réévaluer la sécurité et le bien-être du patient et adresser toute préoccupation (une visite en présentiel est programmée si besoin).

Les 2 séances d'intégration suivantes sont réalisées à 9 jours et 16 jours après l'intervention (de préférence en présentiel).

### **Effets indésirables :**

Dans les 9 jours suivant l'intervention, 82% (41/50) des patients qui ont reçu la psilocybine ont rapporté spontanément au moins 1 effet indésirable lié au traitement vs 44% (24/54) des patients qui ont reçu la niacine (risque relatif [RR], 1.8 [95% CI, 1.3-1.8]).

Entre 10 jours et 43 jours suivant l'intervention 4% (2/50) des patients traités par la psilocybine ont rapporté des effets indésirables vs 2% (1/53) des patients traités par niacine (RR 2.1 [95% CI, 0.2-22.7]).

Seuls 8% (4/50) ont rapporté un effet indésirable sévères après la prise de psilocybine (migraine, céphalée, distorsions visuelles, attaques de panique, paranoïa) vs 0 liés à la niacine.

Tous les effets indésirables étaient résolutifs à la fin de l'étude.

Il n'y a pas eu de comportements suicidaires ou auto-agressifs pendant la durée de l'étude.

1 seul patient traité par psilocybine vs 5 patients traités par niacine ont eu une recrudescence d'idées suicidaires à la fin de l'étude.

Aucun effet secondaire somatique n'a été observé.

**Table 3. Summary of Safety Events in the Safety Population**

| Adverse event (AE) <sup>a</sup>                                     | Enrollment through day 43, No. (%) |                 | Randomization through day 9  |                          |                                     | Day 10 through day 43        |                          |                                     |
|---|------------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
|   | Psilocybin (n = 50)                | Niacin (n = 54) | Psilocybin (n = 50), No. (%) | Niacin (n = 54), No. (%) | Difference (95% CI), % <sup>b</sup> | Psilocybin (n = 50), No. (%) | Niacin (n = 53), No. (%) | Difference (95% CI), % <sup>b</sup> |
| At least 1 AE   | 44 (88)                            | 33 (61)         | 42 (84)                      | 32 (59)                  | 25 (8.2 to 41.3)                    | 18 (36)                      | 13 (25)                  | 11 (-6.2 to 29.1)                   |
| At least 1 related AE <sup>c</sup>                                  | 41 (82)                            | 24 (44)         | 41 (82)                      | 24 (44)                  | 38 (20.6 to 54.6)                   | 2 (4)                        | 1 (2)                    | 2 (-4.4 to 8.7)                     |
| At least 1 serious AE   | 1 (2)                              | 2 (4)           |                              |                          | NC                                  |                              |                          | NC                                  |
| Drug-related AE severity <sup>c</sup>                               |                                    |                 |                              |                          |                                     |                              |                          |                                     |
| Mild  | 39 (78)                            | 23 (43)         | 39 (78)                      | 23 (43)                  | 35 (17.9 to 52.9)                   | 1 (2)                        | 1 (2)                    | 0 (-5.2 to 5.5)                     |
| Moderate  | 11 (22)                            | 2 (4)           | 11 (22)                      | 2 (4)                    | 18 (5.8 to 30.8)                    | 1 (2)                        |                          | NC                                  |
| Severe  | 4 (8)                              |                 | 4 (8)                        |                          | NC                                  | 1 (2)                        |                          | NC                                  |
| At least 1 solicited AE <sup>d</sup>                                | 38 (76)                            | 16 (30)         | 38 (76)                      | 16 (30)                  | 46 (29.4 to 63.4)                   |                              |                          | NC                                  |
| Headache <sup>e</sup>   | 33 (66)                            | 13 (24)         | 33 (66)                      | 13 (24)                  | 42 (27.3 to 57.6)                   | NA                           | NA                       | NA                                  |
| Nausea <sup>e</sup>   | 24 (48)                            | 3 (6)           | 24 (48)                      | 3 (6)                    | 42 (24.5 to 59.3)                   | NA                           | NA                       | NA                                  |
| Visual perceptual effects on dosing day                             | 22 (44)                            | 3 (6)           | 22 (44)                      | 3 (6)                    | 38 (23.4 to 53.5)                   | NA                           | NA                       | NA                                  |
| Visual perceptual effects after dosing day                          | 3 (6)                              |                 | 3 (6)                        |                          | NC                                  |                              |                          | NC                                  |
| At least 1 AE requiring psychiatric attention                       | 2 (4)                              | 1 (2)           |                              | 1 (2)                    | NC                                  | 2 (4)                        | 1 (2)                    | 2 (-4.4 to 8.7)                     |
| At least 1 psychiatric concomitant medication reported <sup>f</sup> | 8 (16)                             | 7 (13)          | 3 (6)                        | 4 (7)                    | -1 (-11.0 to 8.2)                   | 5 (10)                       | 4 (8)                    | 2 (-8.5 to 13.4)                    |

Abbreviations: NA, not applicable (event not solicited during period); NC, not calculable.

<sup>a</sup> Participants are counted once for each category regardless of the number of events.

<sup>b</sup> Wald 95% CIs for difference in incidences between treatment groups (psilocybin - niacin).

<sup>c</sup> An AE was classified as "related" if there was a reasonable possibility that the study drug or procedure caused the event. Severity and

relationship to study drug or procedure were determined by the site principal investigator.

<sup>d</sup> Only solicited events with any occurrences during the study are summarized. See eTable 2 in [Supplement 3](#) for a full list of events solicited during the study.

<sup>e</sup> Headache and nausea were only collected as solicited events during randomization through postdose day 9.

<sup>f</sup> Defined as concomitant medications with WHODRUG ATC2 codes N05 - Psycholeptics or N06 - Psychoanaleptics.

## Conclusion :

Une dose de 25mg de psilocybine associée à un soutien psychothérapeutique induit une réponse significative et soutenue chez les patients atteints d'épisode dépressif

caractérisé avec une amélioration du fonctionnement psycho-social par rapport à un placebo, sans effets indésirables majeurs.

Limites :

Cette étude a utilisé la niacine comme comparateur car elle induit des effets physiologiques (bouffées de chaleur) mais elle n'a pas d'effet psychoactif contrairement à la psilocybine. Ceci a pu améliorer la vraisemblance du placebo dû à ses effets physiologiques mais a pu aussi contribuer à la levée de l'aveugle chez les patients traités par niacine dû à l'absence d'effets psychoactifs.

Les patients ont été évalués jusqu'à 6 semaines après l'administration de psilocybine contrairement à la plupart des études qui ont suivi les patients 2 à 3 semaines.

Les modalités thérapeutiques étaient protocolisées et la formation des thérapeutes était standardisée, cependant la qualité du soutien psychothérapeutique pour chaque participant n'a pas été évalué ce qui laisse place à une possible variabilité interindividuelle de l'effet de la psychothérapie.

- **Goodwin et al. (2023) : "Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication"**(112)

**Résumé de l'étude :**

Cette étude de phase II multicentrique en ouvert vise à étudier la sécurité et l'efficacité de l'administration d'une dose de psilocybine de manière concomitante à un traitement antidépresseur par ISRS chez des patients atteints de dépression résistante traités par ISRS, puisque l'arrêt de l'antidépresseur avant le traitement par psilocybine peut se révéler compliqué chez les patients souffrant de dépression résistante.

19 patients ont reçu une dose de 25mg de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique et le critère de jugement principal était le score MADRS à 3 semaines après l'intervention. Les critères de jugement secondaires étaient la proportion de répondants et de rémissions, la réduction du score CGI et la survenue d'effets indésirables.

La réduction moyenne du MADRS 3 semaines après le traitement était de -14,9 points (95% CI, -20.7 à -9.2) avec 42,1% (8/19) de répondants et de rémissions. 63,2% (12/19) des participants ont rapporté des effets indésirables mineurs et résolutifs le jour du traitement.

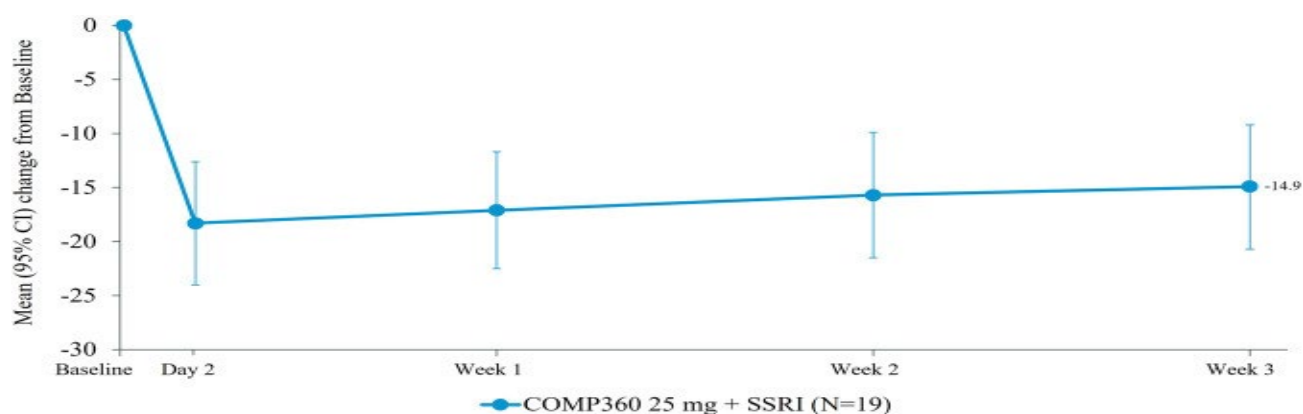


Figure 24 Evolution du score MADRS avant et après le traitement par psilocybine

Cette étude a donc montré que l'administration d'une dose élevée de psilocybine chez des patients atteints de dépression résistante et sous traitement concomitant par ISRS avait bonne tolérance et une bonne efficacité thérapeutique.

### Sélection des participants :

- Critères d'inclusion : patients adultes atteints de dépression résistante selon les critères du DSM-5 (n'ont pas répondu à au moins 2 traitements antidépresseurs bien conduits) d'intensité au moins modérée ( $\text{Ham-D} \geq 18$ ), traités par un ISRS.

- Critères d'exclusion :
  - Psychiatriques : antécédents de trouble psychotique, trouble bipolaire, trouble de la personnalité paranoïaque ou trouble de la personnalité borderline, risque suicidaire élevé, dépression secondaire à une affection médicale, traitement adjuvant autre qu'un ISRS, antécédent de traitement par ECT ou Kétamine, prise de psychédéliques dans la dernière année.
  - Non psychiatriques : femmes enceinte, antécédent d'infarctus ou AVC dans la dernière année, hypertension artérielle, antécédent d'arythmie cardiaque dans la dernière année, maladie épileptique, diabète non contrôlé ou insulino-dépendant, toxiques urinaires positifs, anomalies à l'examen clinique/bilan sanguin/ECG, affection médicale sévère.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Les thérapeutes menant les séances de préparation étaient des professionnels de santé mentale qui ont suivi un programme de formation spécialement conçu pour l'étude. (113)

Préparation :

Après l'inclusion les patients avaient 3 visites hebdomadaires de préparation avant la prise de psilocybine.

Les objectifs des séances de préparation étaient :

- Etablir une alliance thérapeutique
- Psychoéducation sur les effets de la psilocybine
- Préparation à l'expérience de psilocybine



- La dernière visite de préparation avait lieu la veille de la prise de psilocybine où l'éligibilité des participants étaient réévalués selon les critères d'inclusion et d'exclusion.

#### Administration :

Le jour du traitement une dose de 25mg (dose élevée) de psilocybine était administrée et l'expérience durait 6 à 8h.

La psilocybine était administrée à 6 patients à la fois chacun dans une pièce différente.

Chaque patient était accompagné de son thérapeute référent qui a mené les séances de préparation. Le rôle du thérapeute pendant la séance était de :

- surveiller et assurer la sécurité physique et psychologique du patient
- encourager l'introspection et la focalisation sur l'expérience de façon non-directive

Un thérapeute assistant supplémentaire était disponible si le thérapeute principal avait besoin de soutien où s'il avait besoin de s'absenter. Un psychiatre était joignable sur site en cas d'urgence.

Les patients portaient un masque pour les yeux et un casque avec une liste d'écoute musicale spécialement conçue pour l'expérience afin de favoriser l'introspection.

La tension artérielle était surveillée en continu à l'aide d'un appareil digital.

Les patients pouvaient retourner à leur domicile le jour-même après la fin de l'expérience.

Intégration :

Après la séance de psilocybine 2 séances d'intégration étaient proposées avec le thérapeute référent dans afin d'encourager les patients à développer leur insight et formuler leurs propres solutions à partir de l'expérience.

### **Effets indésirables :**

17 effets indésirables mineurs étaient répertoriés chez 63,2% des participants (12/19).

Aucun effet indésirable majeur n'a été constaté.

L'effet indésirable le plus fréquent était une céphalée légère à modérée transitoire et résolutive spontanément ou à l'aide de paracétamol ou ibuprofène.

3 participants ont vu une élévation de leur pression artérielle pendant la séance dont 2 qui ont nécessité l'administration de clonidine.

Tous les effets indésirables étaient résolutifs à une semaine de la prise de psilocybine.

Aucune survenue d'idées suicidaires ou de velléités auto-agressives n'étaient rapportés par les patients après la prise de psilocybine sur la durée de l'étude.

### **Conclusion :**

Cette étude montre une efficacité et une tolérabilité de l'administration de psilocybine qui est comparable chez les patients traités ou non par ISRS. Cela remet en cause les données de la littérature indiquant que les ISRS réduisent les effets des psychédéliques. Les implications cliniques de ces résultats sont importantes car la possibilité de recevoir un traitement par psilocybine avec un traitement concomitant par ISRS permet d'améliorer l'accès à ce traitement pour les patients qui ne souhaiteraient

pas arrêter leur antidépresseur et permet d'éviter les complications liées à l'arrêt d'un traitement antidépresseur.

Les limites de cette étude sont le fait qu'il s'agit d'une étude en ouvert sans comparateur avec un faible échantillon et des critères d'exclusion importants. Ces résultats devront donc être confirmés par des études randomisées contrôlées en double aveugle sur un plus grand échantillon.

- **Von Rotz et al. (2023) : Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial**(114)

**Résumé de l'étude :**

L'équipe de Robin Von Rotz au département de psychiatrie de l'Université de Zurich en Suisse a mené cette étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo étudiant l'efficacité d'une dose modérée de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique pour traiter des patients atteints d'épisode dépressif caractérisé. Les critères de jugements principaux étaient les scores de sévérité de dépression MADRS et BDI évalués à l'inclusion puis 14 jours après l'intervention.

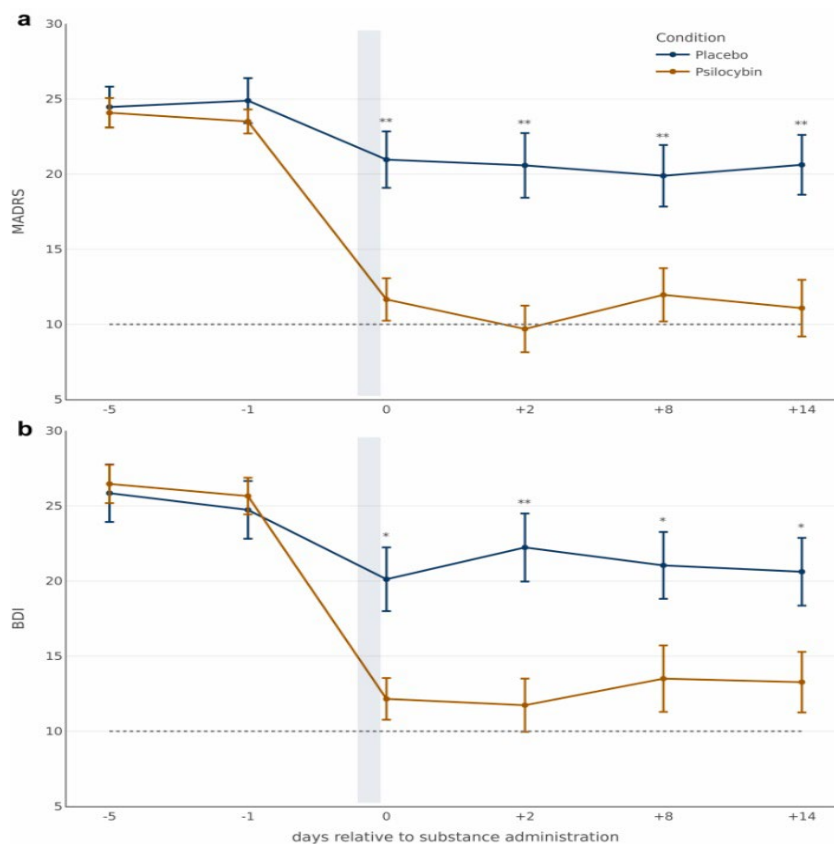


Figure 25 Evolution des scores MADRS et BDI avant et après l'intervention pour les groupes psilocybine+psychothérapie et placebo+psychothérapie

Les 26 patients traités par psilocybine et psychothérapie ont montré une réduction significative des scores MADRS (-13 points ; 95% CI -15,0 à -1,3 ; Cohens  $d = 0.97$ ;  $p = 0.0011$ ) et BDI (-13,2 points ; 95% CI -13.4 à -1.3 ; Cohens  $d = 0.67$ ;  $p = 0.019$ ) par rapport aux 26 patients traités par placebo (capsule de mannitol) et psychothérapie à 14 jours après l'intervention. 54% (14/26) des patients traités par psilocybine et psychothérapie ont atteints les critères MADRS de rémission à 14 jours de l'intervention.

Aucun effet indésirable majeur n'a été constaté.

Les effets secondaires mineurs constatés chez les patients traités par psilocybine comprennent des effets cardiostimulants modérés et transitoires (légère élévation de la pression artérielle pendant 5h), des céphalées légères (complètement résolutive après 48h). Pas d'idéations ou comportements suicidaires ne sont apparus dans le groupe traité par psilocybine. L'intervention était donc bien tolérée.

### **Sélection des patients :**

A l'inclusion les patients ont passé un entretien psychiatrique avec une évaluation psychiatrique structurée (MINI, MADRS, BDI) et une évaluation médicale avec un examen clinique, prise des constantes, ECG, BU, RTU, test de grossesse.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 20 à 60 ans
- Diagnostic d'épisode dépressif caractérisé avec un score MADRS entre 10 et 40 points
- Arrêt de tout traitement psychotrope au moins 2 semaines (5 demi-vies) avant l'intervention

- Acceptent de ne pas consommer d'alcool ou de substances pendant l'étude
- Ont un proche qui peut les accompagner lors du retour à domicile

Critères d'exclusion :

- Antécédent personnel ou familial au 1<sup>er</sup> degré de trouble psychotique ou bipolaire
- Risque suicidaire élevé
- Trouble lié à l'usage d'alcool ou d'autres substances dans les 3 derniers mois
- Trouble panique
- Trouble anxieux comorbide nécessitant un traitement pharmacologique
- Trouble de personnalité sévère
- Antécédent d'usage de substances psychédéliques plus de 10 fois dans la vie
- Pathologie médicale non stabilisée
- Grossesse (les femmes en âge de procréer devaient utiliser un moyen de contraception efficace)

**Modalités psychothérapeutiques :**

Le protocole d'étude comprenait 7 visites individuelles par participant étalées sur 3 semaines : 1 visite de dépistage/inclusion, 2 visites de préparation, 1 visite d'administration du traitement, 3 visites d'intégration.

Préparation :

Après la visite de contrôle il y avait 2 visites de préparation à la séance de psilocybine 1 semaine et 1 jour avant l'intervention. Il s'agit de visites de soutien psychologique avec un médecin ou psychologue pour une durée d'environ 1 heure. Les objectifs étaient de :

- a) **Etablir une alliance thérapeutique** : utilisation de questions ouvertes pour aborder l'histoire, les croyances et les valeurs du patient, évaluer sa motivation et ses attentes et discuter d'éventuelles expériences précédentes avec la prise de psychédéliques.
- b) **Informé le patient** de l'intérêt thérapeutique et des effets psychologiques et physiologiques de la psilocybine et discuter de ses mécanismes d'action.
- c) **Préparer l'expérience** de prise de psilocybine en établissant avec le patient une intention pour l'expérience et pour le résultat thérapeutique. Fournir des conseils pour gérer les potentielles réactions dysphoriques qui pourraient survenir lors de l'expérience (garder une attitude d'ouverture et d'acceptation vis-à-vis de l'expérience). Identifier des objets personnels qui ont une signification importante pour le patient et qu'il pourrait apporter lors de la séance d'administration (photos, images, objet personnels ou religieux).

Administration :

La 3<sup>e</sup> visite correspond à la séance de prise de psilocybine d'une durée de 6h, accompagnée de la présence du médecin ou du psychologue assurant le suivi lors des visites. Cette séance a lieu dans l'établissement de soin mais dans un environnement spécialement aménagé pour l'administration de psychédéliques (étant donné l'importance du contexte sur la qualité de l'expérience et le résultat thérapeutique). Une pièce calme et confortable évoquant le salon d'un foyer est préférée à un environnement clinique ou hospitalier. L'environnement doit être silencieux et relaxant pour favoriser l'introspection du patient. Une liste d'écoute musicale standardisée est proposée via des écouteurs ou un haut-parleur. Les objets électroniques (téléphone,

tablette, ordinateur, objets connectés, etc) sont interdits pendant la séance. Le patient a la possibilité de s'allonger sur un divan ou de se déplacer librement dans la pièce. La dose de psilocybine administrée est une dose considérée comme modérée (0,215mg/kg soit 15mg pour un adulte de 70kg). Le psychologue ou médecin accompagnateur doit superviser le patient pendant toute la durée de la séance et interagir avec lui si besoin pour lui apporter **un soutien psychologique de manière non-directive**. Il doit réagir en cas d'évènement indésirable urgent avec un protocole de prise en charge adaptée.

- En cas d'hypertension sévère : administration de Nifédipine retard 10mg PO
- En cas d'anxiété sévère : administration de Valium 5 ou 10mg PO
- En cas de symptomatologie psychotique aiguë à risque (délire ou agitation aiguë) : administration d'olanzapine 5 ou 10 mg PO

Intégration :

Après la séance de psilocybine 3 visites d'intégration (2 jours, 8 jours et 14 jours après l'intervention) d'une durée d'environ 1h chacune sont proposés aux patients. Les objectifs sont :

- a) Evaluer l'état psychologique du patient après l'expérience et dépister la survenue d'effets indésirables (évaluation du risque suicidaire notamment)
- b) Questionner le patient sur le déroulement subjectif de son expérience (questions ouvertes) et inviter la réflexion sur sa maladie depuis son expérience (favoriser l'insight et le changement d'attitude)



- c) Faciliter l'intégration de l'expérience en travaillant sur les **émotions difficiles** survenues pendant la séance
- d) Favoriser le **travail narratif** pour donner du sens à l'expérience dans la vie du patient
- e) Soutenir **les modifications positives des attitudes et des comportements** dans la vie quotidienne du patient et discuter de l'impact de l'expérience sur les symptômes de la maladie

Après ces séances d'intégration, un questionnaire en ligne est proposé aux patients à 1 mois puis 3 mois après l'expérience afin d'évaluer l'évolution des symptômes et la nécessité d'une intervention thérapeutique supplémentaire.

### **Conclusion :**

Cette étude montre qu'une dose modérée de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique est efficace et bien tolérée pour réduire la sévérité des symptômes dépressifs chez des patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé

Cette étude n'a pas retrouvé de corrélation significative entre l'intensité de l'expérience subjective (évaluée par l'échelle ASC des états modifiés de conscience) et la réponse thérapeutique du patient, remettant en question l'importance du rôle de l'expérience subjective ce qui suggère la nécessité d'étudier les mécanismes d'action de la psychothérapie assistée à la psilocybine de façon plus poussée.

L'avantage de cette étude est qu'il s'agit de la première étude randomisée comparant la psilocybine à un placebo en contrôlant pour l'intervention psychothérapeutique. Le suivi

s'étale sur 3 semaines ce qui permet d'assurer un soutien psychothérapeutique adapté et d'évaluer l'évolution de la réponse thérapeutique.

Limites :

Les principales limites de cette étude sont qu'il s'agit d'une étude monocentrique avec une taille d'échantillon faible. Le suivi est limité à 2 semaines, n'évaluant pas la réponse au long cours. La qualité de l'intervention psychothérapeutique n'a pas été évaluée ou contrôlée et un seul dosage de psilocybine (dosage modéré) a été étudié. La contribution des différents facteurs pharmacologiques et non pharmacologiques n'est pas entièrement mise en évidence.

- **Goodwin et al. (2022) :**

### **Résumé de l'étude :**

Cette étude multi-site menée par Goodwin en collaboration avec plusieurs équipes dans 22 sites différents à travers 10 pays européens, les Etats-Unis et le Canada et publiée dans le New England Medical Journal.

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase 2 randomisée contrôlée en double aveugle comparant l'efficacité de 2 dosages différents de psilocybine (25mg et 10mg) avec psychothérapie de soutien, et un groupe contrôle traité par 1mg de psilocybine avec psychothérapie chez des patients atteints de dépression résistante au traitement.

79 patients ont reçu 25mg (dose élevée) de psilocybine, 75 patients ont reçu 10mg (dose faible) de psilocybine et 79 patients ont reçu 1mg de psilocybine (groupe contrôle).

Le critère de jugement principal est l'amélioration du score MADRS à 3 semaines après l'intervention. Le groupe qui a reçu 25mg de psilocybine a eu une réduction moyenne du MADRS de -12 points, le groupe qui a reçu 10mg a eu une réduction de -7,9 points et le groupe contrôle a eu une réduction de -5,4 points.

La différence de la réduction moyenne du MADRS entre le groupe qui a reçu 25mg et le groupe contrôle est de -6,6 points (95% [IC], -10.2 à -2.9 ;  $P < 0.001$ ). La différence de la réduction moyenne du MADRS entre le groupe qui a reçu 10mg et le groupe contrôle est de -2,5mg (95% CI, -6.2 à 1.2;  $P = 0.18$ ). Le traitement par 25mg de psilocybine (dose élevée) a donc réduit les scores de dépression de manière significativement plus importante que chez les contrôles mais pas le traitement par 10mg de psilocybine (dose

faible). L'amélioration significative du score MADRS n'a pas été persistante à 12 semaines après l'intervention chez les 3 groupes.

77% des participants (179/233) ont rapporté des effets secondaires tels que des céphalées, nausées, étourdissements. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des participants issus des 3 groupes.

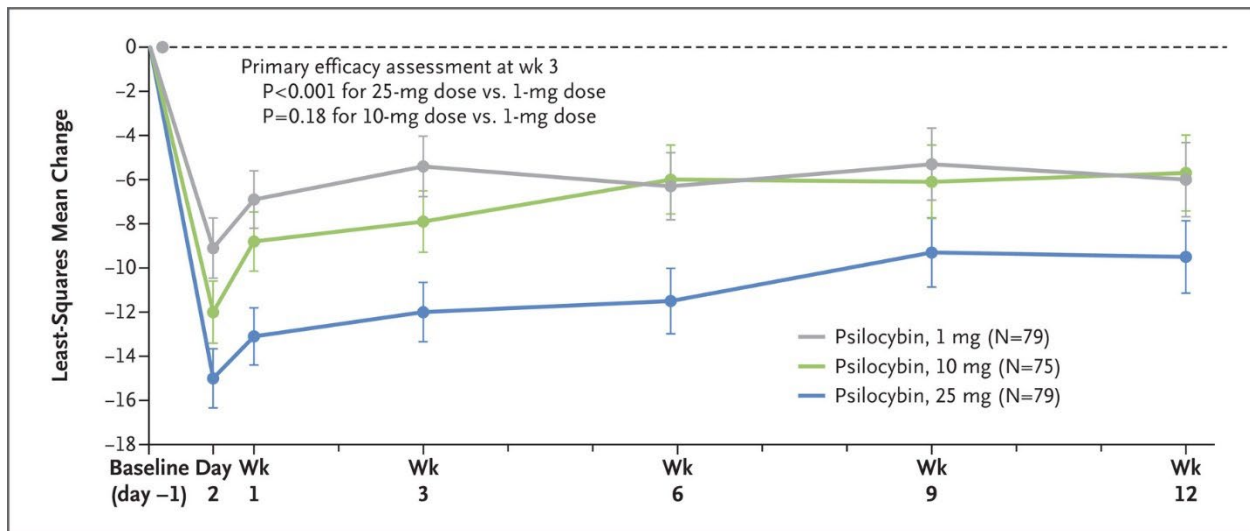


Figure 26 Evolution du score MADRS avant et après la prise de psilocybine

### Sélection des patients :

Critères d'inclusion :

- Patients adultes  $\geq 18$  ans
- Diagnostic DSM-5 d'épisode dépressif caractérisé sans caractéristiques psychotiques
- Dépression d'intensité modérée à sévère (score HAM-D-17  $\geq 18$ )
- Résistance à au moins 2 traitements antidépresseurs bien conduits ( $\geq 8$  semaines)
- Arrêt du traitement antidépresseur au moins 2 semaines avant l'intervention

Critères d'exclusion :

Psychiatriques :

- Antécédent personnel ou familial de trouble psychotique, trouble bipolaire, trouble de personnalité sévère
- Antécédent de traitement par ECT ou kétamine pour l'épisode en cours
- Psychothérapie en cours
- Trouble lié à l'usage d'alcool ou de substances
- Risque suicidaire élevé ou tentative de suicide dans la dernière année
- Usage de psychédéliques dans la dernière année

Non-psychiatriques :

- Grossesse ou allaitement (les patientes en âge de procréer devaient utiliser un moyen de contraception efficace)
- Maladie cardiovasculaire : AVC ou infarctus récent, hypertension, arythmie
- Diabète non contrôlé
- Trouble convulsif
- Toute pathologie médicale sévère

**Modalités psychothérapeutiques :**

Les participants à l'étude devaient d'abord arrêter progressivement leur traitement psychotrope au moins 2 semaines avant la prise de psilocybine.

Thérapeutes :

Les thérapeutes de l'étude étaient des psychiatres, psychologues ou psychothérapeutes avec un niveau master, des infirmières de psychiatrie ou des doctorants dans le domaine de la santé mentale.

Tous les thérapeutes avaient suivi un programme de formation conçu pour l'étude comprenant 4 modules : une formation en ligne, une formation en présentiel, une formation clinique (assister à une séance de psilocybine en tant que thérapeute assistant) et une formation continue sous forme de compagnonnage et de webinaires.(113)

Les thérapeutes devaient compléter les 3 premiers modules de formation avant de pouvoir mener des séances de psilocybine.

Préparation :

Au moins 3 consultations espacées sur une période de 3 à 6 semaines étaient prévues avec un thérapeute avant la prise de psilocybine.

L'objectif de chaque consultation de préparation était :

- 1) Etablir une alliance thérapeutique
- 2) Faire de la psychoéducation sur l'effet de la psilocybine
- 3) Préparer l'expérience de prise de psilocybine

Administration :

La séance d'administration de psilocybine durait 6 à 8h et était supervisée par le thérapeute ayant assuré les consultations de suivi et un thérapeute assistant.

Un psychiatre était présent sur site et pouvait être appelé si besoin.

L'administration de psilocybine se déroulait dans des pièces spécialement aménagées avec un environnement calme et n'évoquant pas un contexte clinique. Pendant la séance les patients écoutaient une liste d'écoute musicale spécialement conçue pour l'expérience avec un masque pour les yeux afin de favoriser l'introspection.

Intégration :

Après la séance les patients recevaient 2 séances d'intégration. Une séance 2 jours après l'expérience avec les mêmes thérapeute et assistant thérapeute qui ont accompagné la prise de psilocybine et une séance 1 semaine après l'expérience avec le thérapeute ayant accompagné la prise de psilocybine. L'objectif de ces séances d'intégration est :

- 1) Favoriser l'insight apporté par l'expérience
- 2) Accompagner les patients pour trouver leurs propres solutions en s'appuyant sur leur expérience

Les thérapeutes devaient avoir une approche ouverte et non directive lors des séances.

### **Effets indésirables :**

Des effets indésirables ont été rapportés chez 84% (66/79) des patients qui ont reçu 25mg de psilocybine, 75% (56/75) des patients qui ont reçu 10mg de psilocybine et 72% (57/79) des patients qui ont reçu 1mg de psilocybine.

Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe qui a reçu 25mg sont des céphalées, nausées, étourdissements et la fatigue.

1 patient du groupe qui a reçu 25mg a eu un traitement par lorazepam pour une anxiété aiguë le lendemain de la prise.

Jusqu'à la 3<sup>e</sup> semaine après l'intervention, 2/79 patients qui ont reçu 25mg de psilocybine ont rapportés des idées suicidaires et des comportements d'auto-mutilation, Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté dans le groupe qui a reçu 1mg de psilocybine.

1/75 patient qui a reçu 10mg a rapporté des comportements d'automutilations et 1 patient a été hospitalisé en psychiatrie pour un fléchissement thymique sévère.

Entre 3 et 12 semaines après l'intervention, 3/79 patients qui ont reçu 25mg ont rapporté des comportements suicidaires (ces patients présentaient déjà des antécédents de comportements suicidaires avant l'intervention), 1 patient a rapporté un syndrome de sevrage à la codéine et 1 patient a rapporté un trouble de l'adaptation avec des caractéristiques anxio-dépressives. 1/79 patient qui a reçu 10mg de psilocybine a rapporté des comportements d'auto-mutilation, 1 patient a rapporté un fléchissement thymique et 1 patient a rapporté des idées suicidaires.

Parmi les patients qui avaient des idées suicidaires au début de l'étude, 11 patients dans le groupe 25mg, 13 patients dans le groupe 10mg et 7 patients dans le groupe 1mg ont rapporté une recrudescence de leurs idées suicidaires.

Aucune altération significative des constantes, ECG ou bilan biologique n'a été constatée lors de l'étude.



| Adverse Event  | Psilocybin, 25 mg<br>(N = 79) | Psilocybin, 10 mg<br>(N = 75) | Psilocybin, 1 mg<br>(N = 79) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|  | <i>number (percent)</i>       |                               |                              |
| <b>Day 1</b>   |                               |                               |                              |
| Any adverse event  | 48 (61)                       | 35 (47)                       | 30 (38)                      |
| Any severe adverse event                                     | 3 (4)                         | 6 (8)                         | 1 (1)                        |
| Adverse events occurring in ≥5% of participants in any group |                               |                               |                              |
| Headache   | 19 (24)                       | 11 (15)                       | 13 (16)                      |
| Nausea   | 17 (22)                       | 5 (7)                         | 1 (1)                        |
| Euphoric mood  | 4 (5)                         | 5 (7)                         | 3 (4)                        |
| Fatigue  | 5 (6)                         | 2 (3)                         | 4 (5)                        |
| Insomnia   | 2 (3)                         | 3 (4)                         | 5 (6)                        |
| Anxiety  | 3 (4)                         | 6 (8)                         | 0                            |
| Mood altered   | 4 (5)                         | 3 (4)                         | 0                            |
| Dizziness  | 5 (6)                         | 1 (1)                         | 0                            |
| Paresthesia  | 2 (3)                         | 4 (5)                         | 0                            |
| Abnormal thinking  | 0                             | 4 (5)                         | 0                            |
| Any serious adverse event                                    | 0                             | 0                             | 0                            |
| <b>Day 2 up to wk 3</b>                                      |                               |                               |                              |
| Any adverse event  | 44 (56)                       | 36 (48)                       | 35 (44)                      |
| Any severe adverse event                                     | 7 (9)                         | 5 (7)                         | 1 (1)                        |
| Adverse events occurring in ≥5% of participants in any group |                               |                               |                              |
| Headache   | 9 (11)                        | 5 (7)                         | 9 (11)                       |
| Insomnia   | 4 (5)                         | 5 (7)                         | 8 (10)                       |
| Anxiety  | 4 (5)                         | 6 (8)                         | 3 (4)                        |
| Fatigue  | 6 (8)                         | 2 (3)                         | 3 (4)                        |
| Suicidal ideation  | 5 (6)                         | 4 (5)                         | 2 (3)                        |
| Depression   | 3 (4)                         | 3 (4)                         | 4 (5)                        |
| Mood altered   | 4 (5)                         | 0                             | 1 (1)                        |
| Any serious adverse event                                    | 4 (5)                         | 4 (5)                         | 0                            |
| Suicidal ideation  | 2 (3)                         | 2 (3)                         | 0                            |
| Intentional self-injury                                      | 2 (3)                         | 1 (1)                         | 0                            |
| Hospitalization  | 0                             | 1 (1)                         | 0                            |
| <b>After wk 3 up to wk 12</b>                                |                               |                               |                              |
| Any adverse event  | 23 (29)                       | 24 (32)                       | 24 (30)                      |
| Any severe adverse event                                     | 2 (3)                         | 3 (4)                         | 0                            |
| Adverse events occurring in ≥5% of participants in any group |                               |                               |                              |
| Headache   | 3 (4)                         | 2 (3)                         | 6 (8)                        |
| Any serious adverse event                                    | 4 (5)                         | 3 (4)                         | 1 (1)                        |
| Suicidal behavior  | 3 (4)                         | 0                             | 0                            |
| Intentional self-injury                                      | 0                             | 1 (1)                         | 1 (1)                        |
| Adjustment disorder with anxiety and depressed mood          | 1 (1)                         | 0                             | 0                            |
| Depression   | 0                             | 1 (1)                         | 0                            |
| Drug withdrawal syndrome†                                    | 1 (1)                         | 0                             | 0                            |
| Suicidal ideation  | 0                             | 1 (1)                         | 0                            |

\* Shown are adverse events that emerged or worsened after trial-drug administration.

† The event involved codeine withdrawal.

Figure 27 Tableau des effets indésirables liés à l'intervention

## **Conclusion :**

Cette étude a montré qu'une dose de 25mg (dose élevée) de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique est significativement plus efficace qu'un placebo mais une dose de 10mg (dose faible) n'est pas significativement plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la dépression résistante à 3 semaines de l'intervention. Cependant le taux de réponse ne semble pas être significativement différent entre les groupes à 12 semaines de l'intervention.

Le taux de réponse de 37% à 3 semaines dans le groupe qui a reçu 25mg de psilocybine est inférieur au taux de réponse aux traitements antidépresseurs de 1<sup>ère</sup> ligne mais supérieur au taux de réponse des traitements antidépresseurs de 2<sup>e</sup> ligne, sachant que la psilocybine représente au moins une 3<sup>e</sup> ligne de traitement pour les patients de l'étude.

Cette étude met en évidence une relation effet-dose dans la réponse thérapeutique à la psilocybine or plus d'effets indésirables ont été rapportés avec le dosage de 25mg par rapport aux autres groupes d'où l'importance de bien sélectionner et accompagner les patients.

Les forces de cette étude sont qu'il s'agit d'une étude multicentrique à grande échelle en double aveugle avec un groupe témoin et une psychothérapie standardisée selon un manuel.

Les limites de cette étude sont l'utilisation d'un placebo faiblement psychoactif, pas d'évaluation du maintien de l'insu, un échantillon homogène en termes d'origine culturelle des patients avec des critères d'exclusion psychiatriques importants.

- **Davis et al (2021) : Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder** (115)

### **Résumé de l'étude :**

Cette étude a été conduite par l'équipe de Davis au Département de Psychiatrie de la faculté de médecine de Johns Hopkins aux Etats Unis.

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée étudiant l'efficacité de 2 prises de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique chez des patients atteints d'EDC comparé à des patients témoins sur liste d'attente pour recevoir le traitement plus tard. Le critère de jugement principal était l'évolution du score GRID-HAMD (Hamilton Depression Rating Scale) à 1 semaine puis 4 semaines post-intervention. Le critère de jugement secondaire était l'évolution du score QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated).

27 patients adultes atteints d'EDC ( $HAMD \geq 17$ ) sans traitement antidépresseur étaient randomisées en 2 groupes : 15 patients pour recevoir le traitement immédiatement et 12 patients pour être sur liste d'attente pour recevoir le traitement 8 semaines plus tard. 2 séances de psilocybine avec 2 doses différentes (20mg/70kg et 30mg/70kg) étaient proposées pour chaque patient avec un soutien psychothérapeutique.

On observa une réduction significative du score GRID-HAMD à 1 semaine et 4 semaines post-intervention (8,0 et 8,5) chez le groupe qui a reçu le traitement immédiat comparé au groupe contrôle (23,8 et 23,5). Les tailles d'effets étaient significatives à 1 semaine (Cohen  $d = 2.5$ ; 95% CI, 1.4-3.5 ;  $P < .001$ ) et 4 semaines post-intervention (Cohen  $d = 2.6$ ; 95% CI, 1.5-3.7 ;  $P < .001$ ).

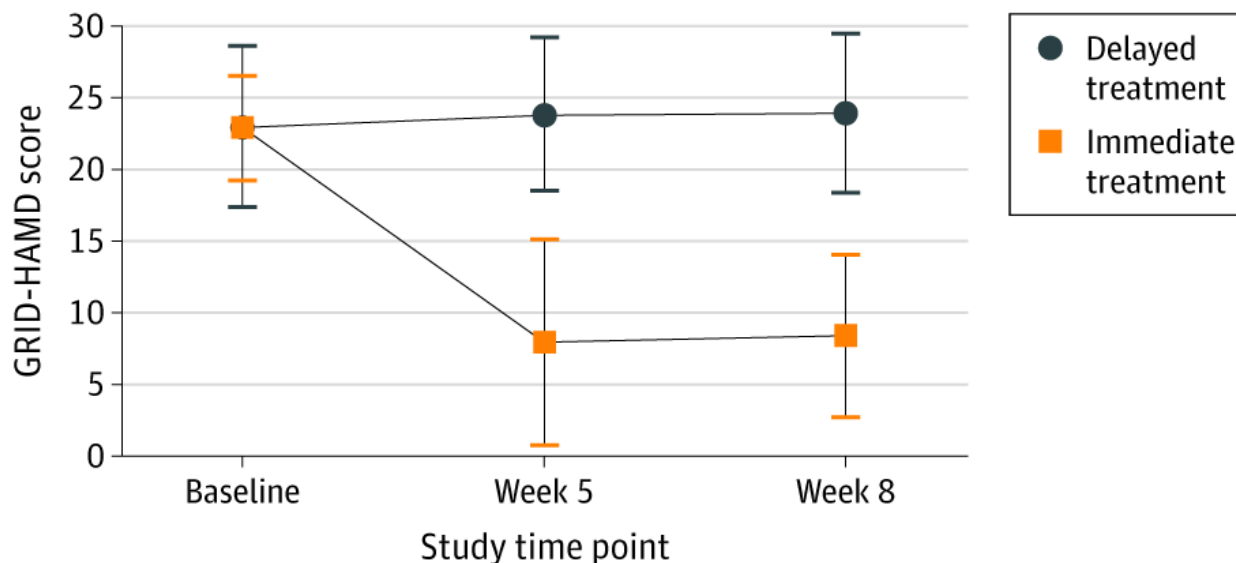


Figure 28 Evolution du score GRID-HAMD à 1 semaine et 4 semaines après l'intervention

Au total, après que tous les patients ont reçu le traitement 71% (17/27) ont montré une réponse significative ( $\geq 50\%$  de réduction dans le score GRID-HAMD) à 1 semaine et 4 semaines post-intervention. Et 58% (14/27) et 54% (13/27) étaient en rémission (GRID-HAMD score  $\leq 7$ ) à 1 semaine et 4 semaines post-intervention.

Une réduction significative du score QIDS est aussi retrouvée à 4 semaines post-intervention (6.0 [5.7] ; Cohen d = 2.3; 95% CI, 1.5-3.0;  $P < .001$ ).

### Sélection des patients :

- Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans l'étude étaient des adultes âgés de 21 à 75 ans atteints d'EDC modéré à sévère (GRID-HAMD  $\geq 17$ ). Ils devaient arrêter leur traitement antidépresseur au moins 5 demi-vies avant l'inclusion. Ils ne devaient prendre aucun médicament 1 semaine avant la prise ou substance psychoactive 24 heures avant la prise.

- Critères d'exclusion :

- Psychiatriques : antécédent personnel ou familial au premier degré de trouble psychotique ou bipolaire, antécédent de tentative de suicide,

trouble lié à l'usage d'alcool ou d'une substance dans la dernière année, antécédent d'utilisation de psychédéliques >10 fois au total, antécédent de traitement par ECT, traitement psychotrope en cours

- Non-psychiatriques : pathologie médicale décompensée, maladie cardiovasculaire non contrôlée, maladie épileptique, grossesse, allaitement, absence de mesure de contraception.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Le protocole de traitement comprenait des séances de préparation (durée totale de 8h) avant les séances de psilocybine avec 2 thérapeutes/facilitateurs, 2 séances de prise de psilocybine avec ces mêmes facilitateurs, et quelques visites de suivi (durée totale 2-3h) après les séances de psilocybine.

Thérapeutes :

Les thérapeutes ou facilitateurs étaient des professionnels diplômés de plusieurs domaines différents (psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux).

Préparation :

Au moins 2 séances de préparation étaient réalisées dont l'objectif est :

- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance avec le patient pour minimiser l'anxiété pendant la séance de psilocybine.
- Discuter de l'histoire du patient et de sa situation actuelle
- Discuter des intentions et des attentes du patient pour les séances de psilocybine

2 séances de psilocybine étaient proposées avec 1 à 2 semaines d'intervalle : une dose modérée la première fois (20mg/70kg) puis une dose élevée (30mg/70kg) sauf en cas de mauvaise tolérance de la dose modérée.

#### Administration :

Le jour de la prise de psilocybine il était recommandé aux patients de prendre un petit-déjeuner léger le matin. Avant la prise le patient est réévalué cliniquement à la recherche de contre-indications et une recherche de toxiques urinaires et un test de grossesse urinaires sont réalisés.

La psilocybine est ingérée sous forme de capsules. La séance peut durer entre 7 à 10h avec 2 facilitateurs (au moins 1 facilitateur doit rester présent dans la pièce pendant toute la durée de la séance) afin de répondre aux besoins physiques et psychologiques du patient. Un médecin d'astreinte doit être immédiatement joignable en cas d'urgence pendant au moins les 3 premières heures.

Pendant la séance le patient est allongé sur un divan dans une pièce rappelant un salon, avec un masque pour les yeux et un casque de musique avec une liste d'écoute musicale spécialement conçue. Le patient doit être encouragé à l'introspection et à rester présent à l'expérience psychique.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont surveillées à 30, 60, 90, 120min après la prise de psilocybine, puis toutes les heures jusqu'à la fin de l'expérience.

Après l'expérience les patients doivent compléter un questionnaire sur les effets subjectifs de leur expérience et doivent rédiger une description de leur expérience subjective pour en discuter à la prochaine séance d'intégration.

Intégration :

Des visites d'intégrations sont réalisées avec les facilitateurs 1 jour après et 1 semaine après chaque prise et 4 semaines après la 2<sup>e</sup> prise. L'objectif est de discuter de l'expérience de psilocybine.

### Effets indésirables :

Il n'y a eu aucun effet indésirable grave.

Une élévation transitoire de la pression artérielle a eu lieu pendant une séance mais n'a pas nécessité d'intervention médicale.

D'autres effets indésirables mineurs ont été rapportés : survenue d'émotions difficiles (peur, tristesse) pendant la séance, quelques tremblements, céphalées légères à modérées dans 33% des sessions (16/48) et dans 29% des cas après la séance.

eTable 8. Adverse emotional and physical effects during psilocybin sessions. There were no missing data.

| Measure  | Total number across both sessions<br>n (% of 48) | M (SD)    | Session 1<br>n (% of 24) | M(SD)     | Session 2<br>n (% of 24) | M(SD)     |
|--|--|-----------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| <b>Endorsed on the Challenging Experiences Questionnaire at end of the session<sup>a</sup></b> |  |           |                          |           |                          |           |
| I felt like crying   | 44 (92%)   | 3.7 (1.0) | 24 (100%)                | 3.6 (.9)  | 20 (83%)                 | 3.8 (1.0) |
| Sadness  | 38 (79%)   | 3.8 (.8)  | 21 (88%)                 | 4.0 (.9)  | 17 (71%)                 | 3.5 (.8)  |
| Emotional and/or physical suffering  | 37 (77%)   | 3.8 (.8)  | 21 (88%)                 | 3.7 (.8)  | 16 (67%)                 | 3.9 (.7)  |
| Feeling my heart beating   | 34 (71%)   | 2.9 (.9)  | 17 (71%)                 | 2.8 (.9)  | 17 (71%)                 | 3.1 (1.0) |
| Feeling my body shake/tremble  | 32 (67%)   | 3.3 (1.1) | 16 (67%)                 | 3.2 (1.0) | 16 (67%)                 | 3.3 (1.2) |
| Pressure or weight in my chest or abdomen  | 32 (67%)   | 3.5 (1.0) | 16 (67%)                 | 3.3 (.9)  | 16 (67%)                 | 3.8 (1.1) |
| I felt shaky inside  | 30 (63%)   | 3.4 (1.0) | 16 (67%)                 | 3.3 (.9)  | 14 (58%)                 | 3.6 (1.1) |
| Feelings of grief  | 29 (60%)   | 3.9 (.7)  | 17 (71%)                 | 4.1 (.6)  | 12 (50%)                 | 3.7 (.9)  |
| Isolation and loneliness   | 28 (58%)   | 3.7 (.9)  | 15 (63%)                 | 3.7 (.9)  | 13 (54%)                 | 3.7 (.9)  |
| Despair  | 28 (58%)   | 3.4 (1.0) | 14 (58%)                 | 3.4 (1.1) | 14 (58%)                 | 3.4 (1.0) |
| Anxiousness  | 27 (56%)   | 3.3 (1.0) | 13 (54%)                 | 3.2 (.9)  | 14 (58%)                 | 3.5 (1.1) |
| Feeling of isolation from people and things  | 26 (54%)   | 3.4 (1.0) | 14 (58%)                 | 3.4 (1.0) | 12 (50%)                 | 3.3 (1.1) |
| Experience of fear   | 26 (54%)   | 3.1 (1.0) | 12 (50%)                 | 3.3 (1.0) | 14 (58%)                 | 2.9 (1.0) |
| Feelings of despair  | 23 (48%)   | 3.6 (.9)  | 12 (50%)                 | 3.5 (1.1) | 11 (46%)                 | 3.7 (.8)  |
| I felt isolated from everything and everyone   | 22 (46%)   | 3.3 (1.1) | 12 (50%)                 | 3.3 (1.2) | 10 (42%)                 | 3.2 (1.0) |
| I felt frightened  | 21 (44%)   | 3.1 (.9)  | 12 (50%)                 | 2.8 (.8)  | 9 (38%)                  | 3.3 (1.0) |
| Panic  | 19 (40%)   | 3.4 (1.1) | 8 (33%)                  | 3.3 (1.2) | 11 (46%)                 | 3.5 (1.0) |
| I had the feeling something horrible would happen  | 16 (33%)   | 3.4 (.9)  | 9 (38%)                  | 3.0 (.9)  | 7 (29%)                  | 3.7 (1.0) |
| I was afraid that the state I was in would last forever  | 15 (31%)   | 3.6 (1.0) | 9 (38%)                  | 3.4 (1.0) | 6 (25%)                  | 3.7 (1.0) |
| I had the profound experience of my own death  | 15 (31%)   | 3.3 (1.2) | 8 (33%)                  | 3.0 (1.2) | 7 (29%)                  | 3.6 (1.1) |
| I experienced a decreased sense of sanity  | 14 (29%)   | 3.9 (.9)  | 8 (33%)                  | 3.5 (1.1) | 6 (25%)                  | 4.3 (.8)  |
| Fear that I might lose my mind or go insane  | 14 (29%)   | 3.2 (1.1) | 6 (25%)                  | 3.5 (1.0) | 8 (33%)                  | 2.9 (1.1) |
| I felt my heart beating irregularly or skipping beats  | 12 (25%)   | 3.1 (.9)  | 5 (21%)                  | 3.0 (.7)  | 7 (29%)                  | 3.1 (1.1) |
| I felt as if I was dead or dying   | 12 (25%)   | 3.7 (1.0) | 6 (25%)                  | 3.3 (1.0) | 6 (25%)                  | 4.0 (.9)  |
| Experience of antagonism toward people around me   | 8 (17%)  | 3.0 (1.0) | 3 (13%)                  | 2.7 (.6)  | 5 (21%)                  | 3.4 (1.3) |
| I had the feeling that people were plotting against me   | 4 (8%)   | 3.3 (1.1) | 2 (8%)                   | 2.5 (.7)  | 2 (8%)                   | 4.0 (1.4) |

| Measure  | Total number across both sessions<br>n (% of 48) | M (SD) | Session 1<br>n (% of 24) | M(SD) | Session 2<br>n (% of 24) | M(SD) |
|--|--|--------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| <b>Cardiovascular and headache events during the session</b> |  |        |                          |       |                          |       |
| Blood pressure event <sup>b</sup>                            | 1 (2%)   | -      | 1 (4%)                   | -     | 0 (0%)                   |       |
| Heartrate event <sup>c</sup>                                 | 4 (8%)   | -      | 2 (8%)                   | -     | 2 (8%)                   |       |
| Headache   | 16 (33%)   | -      | 11 (46%)                 | -     | 5 (21%)                  |       |

M: mean; SD: standard deviation

<sup>a</sup> Description of item rated. Scores could range from 0-5, with 0=no; not at all; 1= so slight I cannot decide; 2=slight; 3=moderate; 4=strong; 5=extreme (more than ever before in my life). A participant was counted as having the experience if they rated an item on the Challenging Experiences Questionnaire as a 2 or higher.

<sup>b</sup> A blood pressure event was defined by systolic blood pressure (SBP) > 170 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) > 100 mmHg. In these instances, assessments were repeated every 5 minutes until criteria were no longer exceeded. If SBP > 200 or DBP > 110, then medical intervention was required, but that never occurred in this study. For the single event in this study, the participant's DBP exceeded the threshold on two occasions. The first at +180min (DBP = 108) and the second at +360min (DBP = 104). On both occasions the blood pressure decreased below the criterion level after 5 minutes.

<sup>c</sup> A heartrate event was defined by heart rate (HR) > 110 beats per minute. In these instances, assessments were repeated every 5 minutes until criteria were no longer exceeded. In three participants, there were a total of four sessions during which criteria for repeated assessment due to elevated heart rate (>110 BPM) were met. On those sessions, additional heartrate assessments were required 1, 2, 14, or 40 times before heartrate returned to below criteria levels. None of the heart rate increases exceeded the maximum heart rate which would have required medical intervention.

**eTable 9. Adverse effects reported within two weeks after Sessions 1 and 2 that were rated by staff as possibly or probably related to psilocybin<sup>a</sup>. There were no missing data.**

| Outcome Measure                 | Session 1<br>n (%) | Session 2<br>n (%) |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>After the session</b>        |                    |                    |
| Headache                        | 7 (29%)            | 7 (29%)            |
| Physical Discomfort             | 1 (4%)             | 0 (0%)             |
| Mild controllable muscle motion | 1 (4%)             | 0 (0%)             |
| Visual distortion               | 1 (4%)             | 2 (8%)             |
| Tenseness/soreness              | 0 (0%)             | 2 (8%)             |
| Chest tightness                 | 0 (0%)             | 1 (4%)             |
| Vivid dreams                    | 0 (0%)             | 1 (4%)             |
| Altered body sensation          | 0 (0%)             | 1 (4%)             |

<sup>a</sup> Participants were explicitly questioned about the occurrence of headache on the day after each psilocybin sessions. Other instances of headache and other adverse effects were prompted throughout the study by asking the participant if adverse events had occurred since their last visit. Most (88%) of these adverse effects were reported on the day following the psilocybin session.

## Conclusion :

Cette étude montre que l'administration de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique permet d'obtenir une réponse significative et soutenue (jusqu'à 4 semaines) dans la dépression sans effet indésirable majeur.

Cela lui confère un avantage par rapport à la kétamine dont l'efficacité diminuerait après 2 semaines et qui présente un potentiel d'abus plus important. Le traitement par psilocybine et psychothérapie semble aussi plus avantageux que les traitements



antidépresseurs classiques qui présentent plus d'effets secondaires au long cours et qui nécessitent une prise quotidienne.

Cette étude retrouve que l'intensité et la qualité de l'expérience (mysticisme, significativité personnelle, insight) étaient corrélées avec la réponse thérapeutique.

L'avantage de cette étude est qu'il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée avec un suivi de 4 semaines post-intervention.

Limites :

Cependant il n'y a pas eu de contrôle pour l'effet placebo et l'effet de la psychothérapie, l'échantillon étudié est de faible taille et il n'y avait pas de suivi à long terme. Par ailleurs les thérapeutes n'ont pas été formés à la psychothérapie de façon standardisée.

- **Carhart-Harris et al (2021) : “Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression”** (116) (116)

**Résumé de l'étude :**

Cette étude est menée par l'équipe de Robin Carhart-Harris au Centre pour la Recherche sur les Psychédéliques à la faculté de médecine du Imperial College à Londres.

Il s'agit d'une étude de phase 2 randomisée contrôlée en double aveugle évaluant l'efficacité du traitement par psilocybine par rapport au traitement par escitalopram chez des patients atteints d'EDC modéré à sévère.

30 patients dans le groupe psilocybine recevait 2 doses de 25mg de psilocybine (dose élevée) à 3 semaines d'intervalle avec 6 semaines de traitement quotidien par un placebo. 29 patients dans le groupe escitalopram recevaient 2 doses de 1mg de

psilocybine (placebo) à 3 semaines d'intervalle avec 6 semaines de traitement quotidien par escitalopram.

Le critère de jugement primaire était la réduction du score QIDS-SR16 (16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report) à 6 semaines. Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse (réduction du score QIDS>50%) et le taux de rémission (score QIDS ≤5).

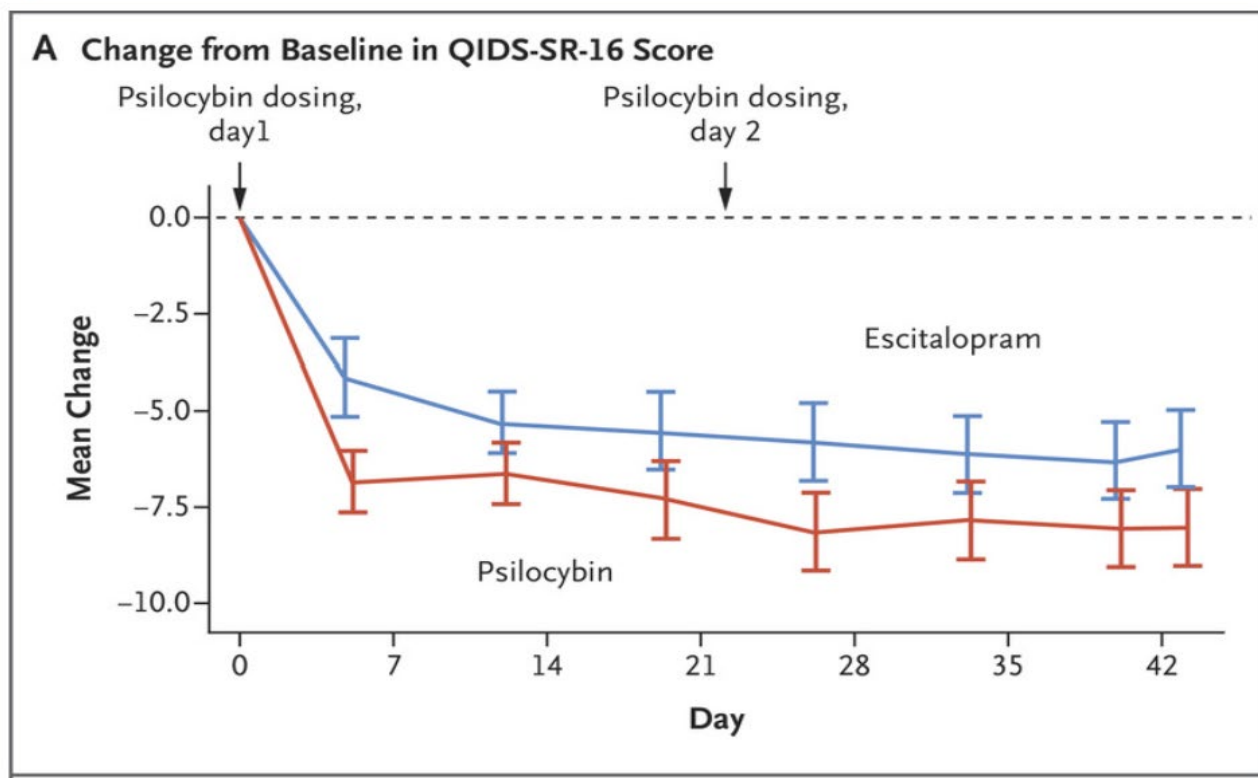
La réduction du score QIDS était de  $-8.0 \pm 1.0$  dans le groupe 'psilocybine' et  $-6.0 \pm 1.0$  dans le groupe 'escitalopram'. La différence de 2 points entre les 2 groupes n'était pas significative (95% [IC],  $-5.0$  à  $0.9$ ) ( $P=0.17$ ).

Il y avait 70% de réponse dans le groupe 'psilocybine' vs 48% de réponse dans le groupe 'escitalopram' avec une différence non significative de 22% (95% CI,  $-3$  à  $48$ ).

Il y avait 57% de rémission dans le groupe 'psilocybine' et 28% dans le groupe 'escitalopram' avec une différence significative de 28% (95% CI,  $2$  to  $54$ ).

Le taux d'effets indésirables était comparable entre les 2 groupes.

Figure 1. Change in Depression Severity and in Well-Being over 6 Weeks.



### Sélection des patients :

Avant l'inclusion un examen clinique et psychiatrique est réalisé avec un ECG et un bilan biologique général.

Critères d'inclusion :

- Patients adultes âgés de 18 à 80ans
- Atteints de dépression modérée à sévère (HAMD $\geq$ 17).

Critères d'exclusion :

- Psychiatriques : antécédent personnel ou familial au 1<sup>er</sup> degré de trouble psychotique, antécédent personnel de manie, trouble de personnalité sévère, trouble lié à l'usage d'alcool ou d'une substance en cours, antécédent de tentative de suicide médicalisée

- Non psychiatriques : pathologie médicale incompatible avec l'étude (diabète, épilepsie, maladie cardiovasculaire sévère, insuffisance rénale ou hépatique), QT long, grossesse, utilisation de médicaments psychotropes ou médicaments contre-indiqués.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

#### Préparation :

Une visite de préparation psychologique est réalisée avant la première séance de psilocybine avec les 2 thérapeutes qui vont accompagner la prise de psilocybine. Cette séance de préparation dure environ 3h avec 2 pauses.

#### Administration :

- 1- Arrivée du patient à 9h du matin : préparation par des techniques de relaxation
- 2- Prise de psilocybine à 10h30 sous forme de capsules
- 3- Durée des effets pendant 5 à 6h
- 4- Après la fin des effets le patient est réévalué par le psychiatre avant d'être autorisé à rentrer à domicile
- 5- Les patients sont ramenés chez eux par un taxi et ils doivent passer la nuit avec une personne de confiance. Ils peuvent recontacter les thérapeutes dans la nuit en cas de problème. Sinon il est possible pour les patients de passer la nuit sur place s'ils habitent loin ou s'ils n'ont pas de personne de confiance.

#### Intégration :

Le patient est revu le lendemain de la prise de psilocybine pour discuter du déroulement de son expérience et de son ressant pendant 2-3h.

Une 2<sup>ème</sup> séance de psilocybine est réalisée 3 semaines après la première et se déroule exactement de la même façon.

Une visite d'intégration est réalisée le lendemain de la 2<sup>ème</sup> prise.

1 semaine après l'expérience, un appel téléphonique est prévu pour surveiller l'état du patient.

### **Effets indésirables :**

Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé.

87% (26/30) des patients dans le groupe 'psilocybine' et 83% (24/29) des patients dans le groupe 'escitalopram' ont rapporté des effets secondaires mineurs. Il y avait plus de recrudescences anxieuses dans le groupe 'escitalopram' que dans le groupe 'psilocybine'. La plupart des effets secondaires liés à la psilocybine survenaient le lendemain de la prise, l'effet le plus fréquent était la céphalée.

**Table 3. Adverse Events Reported during the 6-Week Trial Period and on Dosing-Day 1.\***

| Event  | 6-Wk Trial Period                   |                        | Dosing-Day 1         |                        |
|--|-------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
|  | Psilocybin<br>(N=30)                | Escitalopram<br>(N=29) | Psilocybin<br>(N=30) | Escitalopram<br>(N=29) |
|  | <i>number of patients (percent)</i> |                        |                      |                        |
| Any adverse event  | 26 (87)                             | 24 (83)                | 15 (50)              | 8 (28)                 |
| Serious adverse event  | 0                                   | 0                      | 0                    | 0                      |
| Related adverse event†   | 22 (73)                             | 23 (79)                | 15 (50)              | 6 (21)                 |
| Adverse event reported in ≥3 patients during the full trial period |                                     |                        |                      |                        |
| Headache   | 20 (67)                             | 15 (52)                | 13 (43)              | 5 (17)                 |
| Nausea   | 8 (27)                              | 9 (31)                 | 4 (13)               | 0                      |
| Fatigue  | 2 (7)                               | 7 (24)                 | 0                    | 0                      |
| Anxiety  | 0                                   | 4 (14)                 | 0                    | 0                      |
| Dry mouth  | 0                                   | 4 (14)                 | 0                    | 0                      |
| Migraine   | 3 (10)                              | 1 (3)                  | 0                    | 0                      |
| Palpitations   | 1 (3)                               | 3 (10)                 | 0                    | 0                      |
| Sleep disorder   | 1 (3)                               | 3 (10)                 | 0                    | 0                      |
| Diarrhea   | 1 (3)                               | 2 (7)                  | 0                    | 0                      |
| Feeling abnormal   | 0                                   | 3 (10)                 | 0                    | 0                      |
| Feeling jittery  | 2 (7)                               | 1 (3)                  | 0                    | 0                      |
| Vomiting   | 2 (7)                               | 1 (3)                  | 0                    | 0                      |

\* These were the most prevalent adverse events that were reported during the trial.

† Whether an adverse event was related to the therapeutic intervention was determined by the study clinician through dialogue with each patient. Events deemed “probably” or “definitely” related were counted.

## Conclusion :

Cette étude comparant l'efficacité de la psilocybine à l'escitalopram pour traiter la dépression légère à modérée n'a pas montré de différence significative à 6 semaines de traitement. Les critères de jugement secondaires sont plutôt en faveur de la psilocybine, mais les intervalles de confiance n'ont pas été ajustés pour les comparaisons multiples il est donc difficile d'en tirer des conclusions.

Il s'agit d'une étude randomisée comparative mais l'absence de groupe placebo rend difficile l'évaluation de l'efficacité de chaque traitement séparément.

Peu d'effets indésirables ont été rapportés (céphalées), cependant les patients ont été sélectionnés avec des critères d'exclusion de troubles psychiatriques graves qui pourraient mal tolérer la prise de psilocybine.

Limites :

Le suivi était limité à 6 semaines or l'efficacité de l'escitalopram pourrait se révéler au-delà de 6 semaines de traitement.

L'efficacité du maintien de l'insu n'a pas été évaluée et comme l'expérience subjective du placebo actif de 1mg de psilocybine est moins intense que la prise de 25mg de psilocybine on ne peut pas exclure la possibilité d'un biais d'attente.

## Psilocybine dans la dépression résistante :

- **Carhart-Harris et al (2018) : “Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study”** (117)
- **Carhart-Harris et al (2016) : « Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up »** (118)

### Résumé de l'étude :

Cette étude de l'équipe de Carhart-Harris au Centre de Neuropsychopharmacologie du Imperial College à Londres, est une étude en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité du traitement par psilocybine dans la dépression résistante.

20 patients atteints de dépression sévère et résistante ont reçu 2 doses de psilocybine (10mg et 25mg) à 1 semaine d'intervalle avec un soutien psychothérapeutique.

L'évolution des symptômes dépressifs était évaluée de 1 à 5 semaines, 3 mois et 6 mois post-traitement avec le score QIDS-SR16.

Une réduction significative du score QIDS est observée durant les 5 premières semaines post-traitement (taille d'effet de Cohen  $d = 2,2$  à la semaine 1 et  $2,3$  à la semaine 5,  $p < 0.001$ ) avec des résultats persistants à 3 mois et 6 mois post-traitement (taille d'effet de Cohen  $d=1,5$  et  $1,4$ , respectivement,  $p < 0.001$ ).

9/20 patients ont atteint les critères d'une réponse et 4/20 ont atteint les critères de rémission à la semaine 5.

La réduction des symptômes dépressifs était corrélée à qualité de l'expérience psychédélique.

Le traitement était bien toléré par les patients.



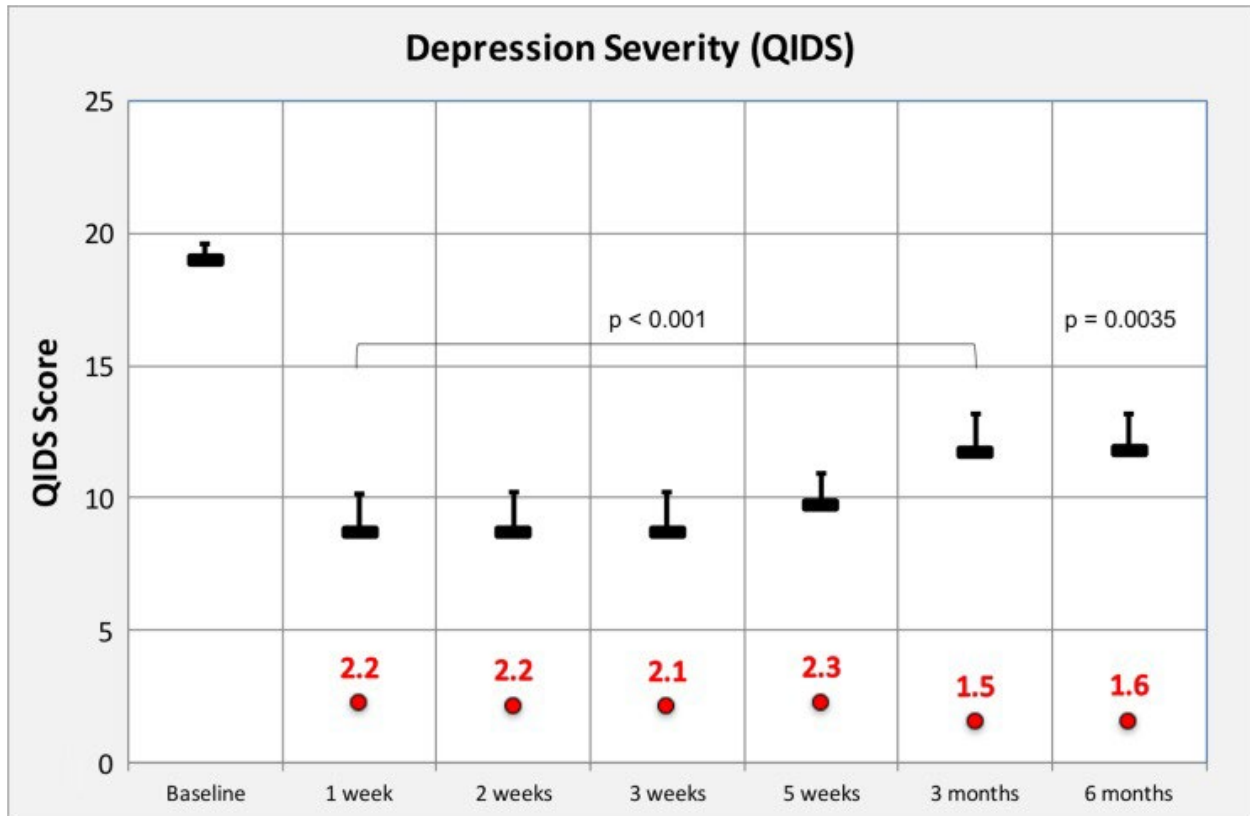


Figure 29 Evolution du score QIDS-SR16 après le traitement par psilocybine (les tailles d'effet  $d$  de Cohen sont représentés en rouge)

### Sélection des patients :

La visite de sélection des patients comprenait : une évaluation psychiatrique avec le MINI-5, un examen clinique général, un bilan sanguin général, un ECG, une recherche de toxiques urinaires, un test de grossesse urinaire et un éthylotest.

Critères d'inclusion :

- Dépression résistante pas de réponse malgré 2 lignes de traitement bien conduites (6 semaines minimum)
- Episode dépressif d'intensité au moins modérée (HAM-D $\geq$  16)

Critères d'exclusion :

- Antécédent personnel ou familial au premier degré de trouble psychotique ou bipolaire
- Risque suicidaire élevé ou antécédent de tentative de suicide sérieuse
- Trouble lié à l'usage d'alcool ou de substance
- Pathologie médicale sévère
- Grossesse ou allaitement

Les patients traités par antidépresseur devaient arrêter progressivement leur traitement sous contrôle psychiatrique en laissant au moins 2 semaines de wash-out avant l'inclusion.

**Modalités psychothérapeutiques :**

Les patients devaient suivre une séance de préparation avec leur psychiatre référent suivie de 2 prises de psilocybine (10mg puis 25mg) à 1 semaine d'intervalle, suivie d'une visite d'intégration le lendemain puis 1 semaine après la prise de 25mg de psilocybine.

Préparation :

La visite de préparation durait 4h avec une pause déjeuner et consistait à :

- Établir une alliance thérapeutique et une relation de confiance avec le patient
- Discuter de son histoire et de ses difficultés liées à la dépression
- Faire de la psychoéducation sur les effets de la psilocybine

- Simulation de la séance de psilocybine (écouter la liste d'écoute musicale avec un masque pour les yeux)

Administration :

Les patients arrivaient sur le lieu de la séance à 9h du matin et réalisaient une recherche de toxiques urinaires et un éthylotest et la prise de psilocybine débutait à 10h30.

La chambre de la séance était joliment décorée et la lumière était tamisée. Les patients étaient invités à s'allonger sur un lit d'hôpital en position couchée ou demi-assise et une liste d'écoute musicale était jouée à travers une enceinte et des écouteurs. 2 psychiatres devaient rester présents auprès du patient durant toute la séance.

Les thérapeutes avaient un rôle de soutien non directif qui consistait à être présents physiquement et émotionnellement pour le patient pendant l'expérience avec de l'écoute empathique et de la réassurance, permettant aux patients de vivre leur expérience de façon ininterrompue en effectuant des petits points de contrôle réguliers.

Les constantes (tension artérielle et fréquence cardiaque) étaient contrôlées au moment de la prise puis à 30, 60, 120, 180 et 240, 300 et 360 minutes.

Des médicaments sédatifs d'urgence étaient disponibles : lorazépam ou rispéridone per os en cas de besoin.

Pour le retour à domicile les patients devaient être accompagnés d'un proche sinon ils pouvaient choisir de passer une nuit dans un logement près de l'hôpital. Des numéros à appeler en cas d'urgence et il était demandé au patient de confirmer à l'équipe une fois qu'ils étaient arrivés à domicile.

Intégration :

Un appel téléphonique avec le patient était prévu le lendemain de la prise de 10mg de psilocybine pour vérifier son bien-être psychologique.

Après la prise de 25mg de psilocybine, 1 visite d'intégration était prévue le lendemain et 1 semaine après l'expérience.

Les visites d'intégration impliquent un débrief de l'expérience subjective du patient avec une écoute non-jugeante et empathique en aidant le patient à donner du sens et à cultiver des changements positifs dans ses perspectives et son mode vie.

#### **Effets indésirables :**

15 patients ont rapporté un état anxieux passager (quelques minutes) pendant l'expérience et 8 patients ont rapportés des céphalées transitoires (1 à 2 jours) après l'expérience. 5 patients ont rapporté des nausées sans vomissements. 3 patients ont rapporté une paranoïa transitoire de courte durée pendant l'expérience.

Il n'y avait pas de troubles de la perception persistants ou de recrudescence d'idées suicidaires après le traitement.

#### **Conclusion :**

Cette étude en ouvert est en faveur de l'efficacité et de la sécurité de la psilocybine dans le traitement des dépressions résistantes. Elle montre une réponse rapide, significative et persistante dans la dépression après l'administration de psilocybine.

Cette étude peut être considérée comme une étude de faisabilité (« proof of concept ») de l'efficacité et la pertinence de la psilocybine par rapport aux autres traitements

antidépresseur (ISRS et kétamine) et pour la réalisation d'études randomisées contrôlées de plus grande ampleur.

Cette étude indique aussi une corrélation entre la qualité de l'expérience et la réponse thérapeutique, allant dans le sens de l'importance des facteurs extra-pharmacologiques (« set and setting » et soutien psychothérapeutique) contribuant aux effets thérapeutiques.

Limites :

Cependant les conclusions qu'on peut tirer sont limitées étant donné qu'il ne s'agit pas d'une étude contrôlée et que l'échantillon est faible et non représentatif (beaucoup plus d'hommes que de femmes).

Psilocybine dans les troubles anxio-dépressifs secondaires à une maladie grave (cancer) :

- **Agrawal et al (2023): “Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder”**: (119)

Cette étude est menée par l'équipe de Manish Agrawal et William Richards du centre médical Sunstone Therapies à Rockville, Maryland aux Etats-Unis avec le Département d'Oncologie Psychosociale et de Soins Palliatifs de l'Institut du Cancer Dana-Farber à Boston, Massachusetts aux Etats-Unis et financée par l'entreprise Compass Pathways. L'étude est publiée dans le « Journal of the American Cancer Society ».

Il s'agit d'une étude de phase 2 en ouvert évaluant l'efficacité, la sécurité et la faisabilité de la thérapie de groupe assistée à la psilocybine dans le traitement de la dépression associée au cancer.

30 patients atteints de cancer (curable ou non) et d'épisode dépressif caractérisé qui ont reçu une dose de 25mg de psilocybine dans des groupes de 3 à 4 personnes avec un soutien psychothérapeutique.

Les critères de jugement principaux comprenaient les scores de dépression MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report), les scores d'anxiété HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) et STAI (Spielberger's State Trait Anxiety Inventory).

Les mesures de sécurité comprenaient les effets indésirables, les modifications des constantes, ECG et bilan biologique, et le score de suicidalité (Columbia Suicide Severity Rating Scale).

Les critères de jugement secondaires évaluaient la qualité de vie, la douleur, le handicap fonctionnel, le bien-être psycho-spirituel et l'altération de la conscience.

30 patients ont participé à l'étude et une réduction significative du score MADRS est obtenue à 8 semaines du traitement -19,1 points (95% CI, 22.3 to -16.0 ;  $p < .0001$ ).

80% des participants montraient une réponse persistante et 50% montraient une rémission complète de leurs symptômes dépressifs à 8 semaines.

Aucun effet indésirable majeur n'a été observé.

Une réduction significative du score QIDS est observée de -5,9 points (95% CI, -7.2 à -4.6 ; Cohen  $d = 1.51$ ) à 8 semaines et des scores d'anxiété HAM-A de -17 points (95% CI, -19.7 à -14.4; Cohen  $d = 1.78$ ) et STAI de -17,2 points (95% CI, -22.2 à -12.1; Cohen  $d = 1.13$ ).

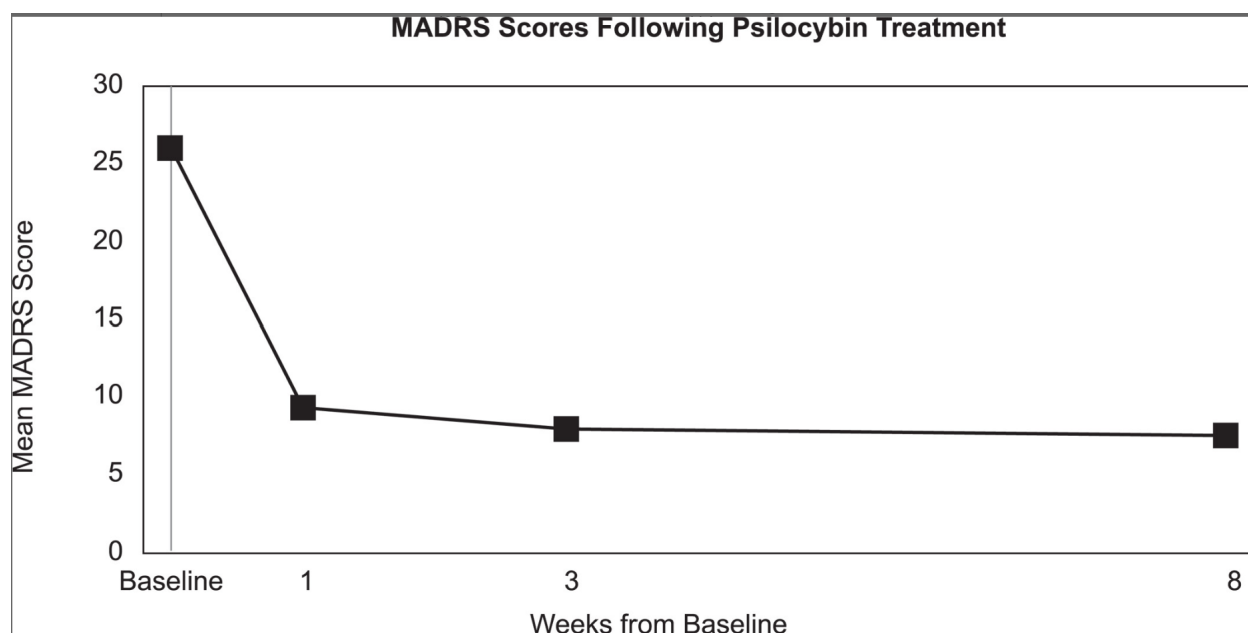


Figure 30 Evolution du score MADRS après le traitement par psilocybine

## **Sélection des patients :**

Critères d'inclusion :

- patient adulte âgé  $\geq 18$  ans
- diagnostic d'EDC selon le DSM-5 avec un score HAM-D  $\geq 18$  sans traitement psychotrope (les patients devaient arrêter leur traitement progressivement avant l'intervention)
- diagnostic de cancer selon la CIM-10

Critères d'exclusion :

- Risque suicidaire élevé selon le C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) lors de l'inclusion ou dans la dernière année.
- Prise de psychédéliques dans la dernière année.

## **Modalités psychothérapeutiques :**

Chaque patient recevait 2 séances de préparation (1 séance individuelle et 1 séance mixte en individuelle et en groupe) et 2 séances d'intégration (mixtes en individuelle et en groupe) pour un total de 8 heures de préparation et d'intégration avec un suivi régulier pendant 8 semaines après le traitement. La séance de psilocybine était réalisée en groupe.

Thérapeutes :

Les thérapeutes étaient des cliniciens avec un niveau d'étude master ou doctorat et ont été formés par un clinicien expérimenté selon le modèle de soutien psychologique de l'entreprise COMPASS Pathways adapté au format de groupe.



Il s'agit de la première étude utilisant une approche thérapeutique de groupe plutôt que le modèle traditionnel de 2 thérapeutes pour 1 patient.

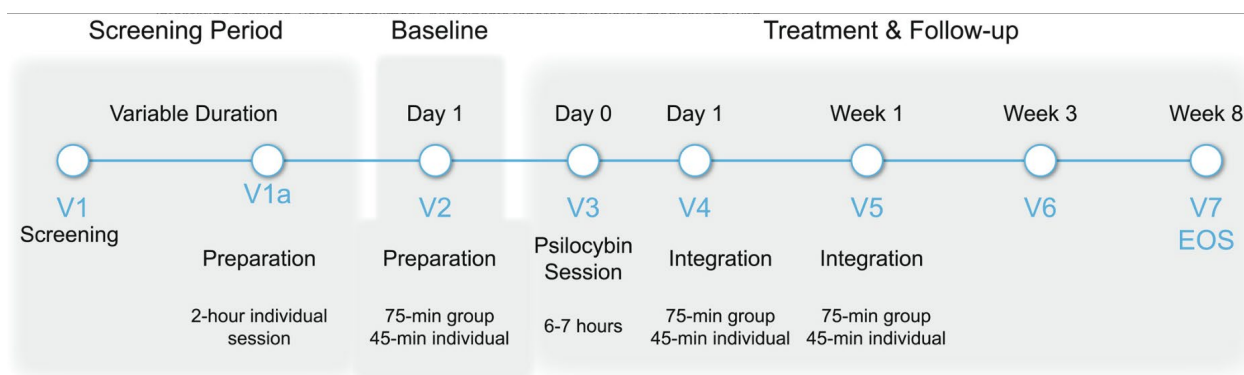


Figure 31 Vue d'ensemble du protocole thérapeutique de l'étude

### Préparation :

La première visite de préparation était une séance individuelle d'une durée de 2 heures avec les objectifs suivants :

- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance
- Expliquer le déroulement de la séance de psilocybine et enseigner des techniques de gestion émotionnelle (exercices de respiration)
- Le consentement du patient était recueilli pour le contact physique avec le thérapeute pendant l'expérience (limité à lui tenir la main ou poser sa main sur son épaule)

La deuxième visite de préparation avait lieu la veille de la prise de psilocybine. Elle était composée de 2 parties (une partie en groupe et une partie en individuel) pour une durée totale de 2h. Dans la partie en groupe d'une durée de 75 minutes un thérapeute faisait de la psycho-éducation sur le traitement par psilocybine en encourageant les participants à établir des liens de confiance entre eux. Dans la partie individuelle d'une durée de 45 minutes chaque participant devait fixer son intention pour l'expérience et

pratiquer des techniques de gestion émotionnelle et de lâcher prise. Toutes les préoccupations et les questions des patients étaient également adressées pendant cette séance.

Administration :

La séance de psilocybine étaient conduites en groupe, chaque patient était installé dans des chambres individuelles séparées par des portes coulissantes et ouvertes sur un espace commun.

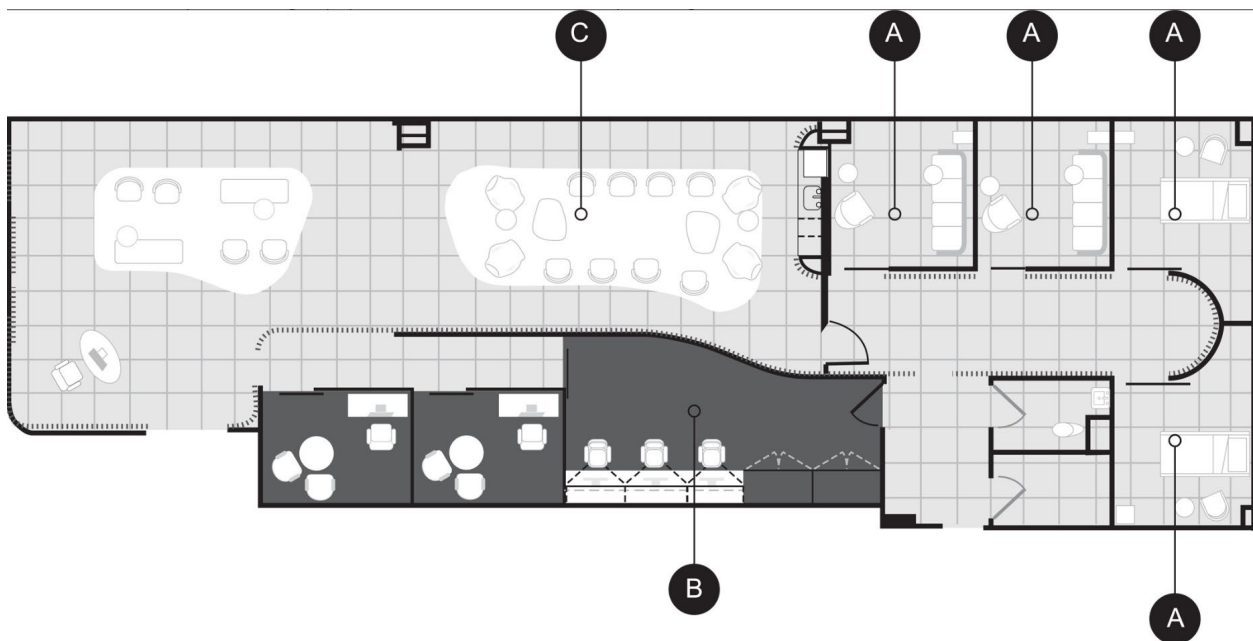


Figure 32 Schéma de l'espace de traitement

(A) : salles individuelles séparées par des portes coulissantes sans insonorisation, où l'administration simultanée de psilocybine a lieu ; (B) centre de vidéo-surveillance du thérapeute principal ; (C) zone de thérapie de groupe.

Intégration :

Les deux visites d'intégration avaient un format similaire : une partie en groupe d'une durée de 75 minutes et une partie en individuel de 45 minutes avec pour objectif :

- Faciliter l'intégration du matériel qui a ressurgi pendant l'expérience de psilocybine en explorant son sens, sa signification et son impact sur la vie du

patient de manière non-directive (sans faire d'interprétations et sans suggérer de solutions)

- Aider les participants à poursuivre le travail d'intégration dans leur quotidien et à trouver des applications concrètes de l'expérience dans leur vie quotidienne.

### Effets indésirables :

Aucun effet secondaire majeur n'était attribué à la psilocybine.

Les effets indésirables mineurs rapportés étaient connus et attendus pour la psilocybine et sont résumés dans le tableau suivant.

| Event                              | n  | %    | Maximum severity, No. (%) |           |         |
|------------------------------------|----|------|---------------------------|-----------|---------|
|                                    |    |      | Mild                      | Moderate  | Severe  |
| Any event                          | 29 | 96.7 | 14 (46.7)                 | 13 (43.3) | 2 (6.7) |
| Headache                           | 24 | 80   | 20 (66.7)                 | 4 (13.3)  | 0       |
| Nausea                             | 12 | 40   | 11 (36.7)                 | 1 (3.3)   | 0       |
| Crying                             | 8  | 26.7 | 8 (26.7)                  | 0         | 0       |
| Mood altered                       | 8  | 26.7 | 7 (23.3)                  | 1 (3.3)   | 0       |
| Anxiety                            | 7  | 23.3 | 3 (10)                    | 4 (13.3)  | 0       |
| Euphoric mood                      | 7  | 23.3 | 7 (23.3)                  | 0         | 0       |
| Fatigue                            | 7  | 23.3 | 5 (16.7)                  | 2 (6.7)   | 0       |
| Feeling of body temperature change | 7  | 23.3 | 5 (16.7)                  | 2 (6.7)   | 0       |

| Event                       | n | %    | Maximum severity, No. (%) |          |         |
|-----------------------------|---|------|---------------------------|----------|---------|
|                             |   |      | Mild                      | Moderate | Severe  |
| Insomnia                    | 5 | 16.7 | 3 (10)                    | 2 (6.7)  | 0       |
| Yawning                     | 5 | 16.7 | 5 (16.7)                  | 0        | 0       |
| Depressed mood              | 4 | 13.3 | 4 (13.3)                  | 0        | 0       |
| Paresthesia                 | 4 | 13.3 | 3 (10)                    | 1 (3.3)  | 0       |
| Time perception altered     | 4 | 13.3 | 4 (13.3)                  | 0        | 0       |
| Dehydration                 | 3 | 10   | 3 (10)                    | 0        | 0       |
| Depression                  | 3 | 10   | 1 (3.3)                   | 1 (3.3)  | 1 (3.3) |
| Illusion                    | 3 | 10   | 3 (10)                    | 0        | 0       |
| Procedural pain             | 3 | 10   | 3 (10)                    | 0        | 0       |
| Psychomotor skills impaired | 3 | 10   | 3 (10)                    | 0        | 0       |
| Rhinorrhea                  | 3 | 10   | 3 (10)                    | 0        | 0       |
| Visual impairment           | 3 | 10   | 3 (10)                    | 0        | 0       |
| Palpitations                | 3 | 10   | 3 (10)                    | 0        | 0       |

### Conclusion :

Cette étude a démontré la sécurité, l'efficacité, la faisabilité et l'efficacité de la thérapie de groupe assistée à la psilocybine pour traiter les patients atteints de cancer et d'épisode dépressif caractérisé.

Il s'agit de la première étude à démontrer la faisabilité de la thérapie de groupe assistée à la psilocybine, ce qui permet d'étendre l'usage de la psilocybine en réduisant les coûts et le temps nécessaire par rapport au modèle employant 2 thérapeutes pour un patient. Le format de groupe a aussi été étendu à la formation des thérapeutes en groupe.

L'étude a aussi montré la faisabilité du traitement dans un centre médical de proximité plutôt que dans un milieu hospitalier ou universitaire, ce qui pourrait améliorer l'adhésion thérapeutique et l'accessibilité aux soins.

Les limites de l'étude sont qu'il s'agit d'une étude en ouvert sans comparateur et sans groupe témoin, portant sur un faible échantillon. Des études plus poussées sont donc nécessaires pour confirmer l'efficacité de la thérapie de groupe assistée à la psilocybine.

- **Ross et al (2016) : “Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial”** (120)

#### **Résumé de l'étude :**

Cette étude est menée par l'équipe de Ross au Département de Psychiatrie de la Faculté de Médecine de l'Université de New York afin d'étudier l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de l'anxiété et de la dépression chez des patients atteints d'un cancer menaçant le risque vital.

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo avec crossover.

29 patients atteints de trouble anxieux et dépressif lié à un cancer ont été randomisés pour recevoir soit de la psilocybine à dose modérée (0,3mg/kg) avec de la

psychothérapie ou de la niacine 250mg (placebo actif) avec de la psychothérapie. Les critères de jugement primaires étaient les scores d'anxiété HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) et STAI (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory) et de dépression BDI (Beck Depression Inventory) à 7 semaines après le traitement (avant le crossover). Et les critères de jugement secondaires étaient les mesures de détresse existentielle DEM (Demoralization scale) HAI (hopelessness assesement and illness) DAS (Death Anxiety Scale) DTS (Death Transcendance Scale), qualité de vie WHO-bref (World Health Organization Quality of Life brief version), bien-être spirituel FACIT-SWB (Functional assesement of chronic illness therapy – spiritual well being) et les effets persistants de la psilocybine PEQ (Persisting Effects Questionnaires).

Les patients traités par psilocybine ont montré une réduction significative des scores d'anxiété et dépression lié à leur cancer avec une amélioration de leur bien-être et de leur qualité de vie. Ces effets ont perduré à 6,5 mois chez 60 à 80% des patients et étaient médiés par la qualité de l'expérience liée à la prise de psilocybine.

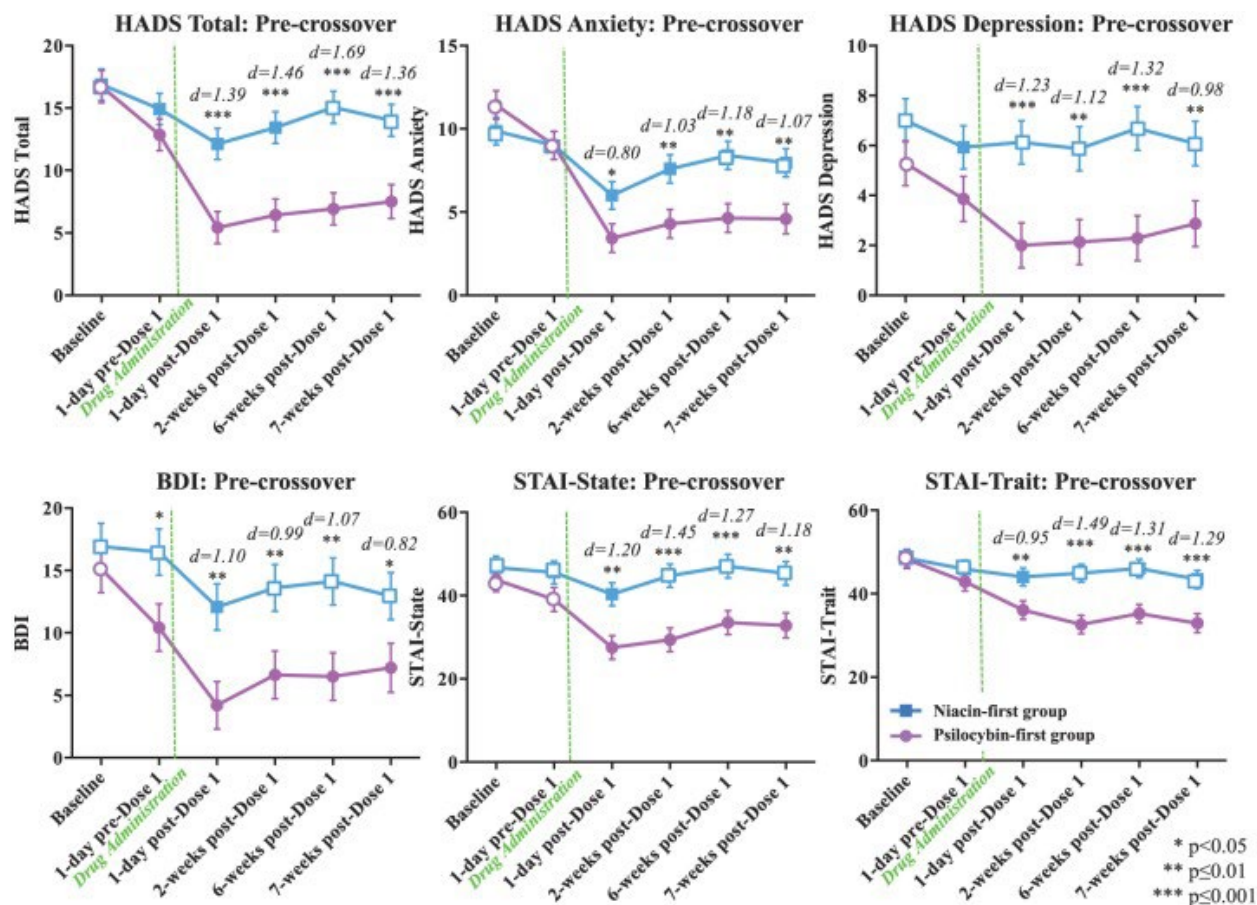


Figure 33 Evolution des scores d'anxiété et de dépression avant et après l'intervention

### Sélection des patients :

A l'inclusion tous les patients ont eu un examen physique général, un bilan biologique général, bilan toxicologique sanguin et urinaire. Les patients étaient examinés par un oncologue afin de confirmer le diagnostic de cancer et l'espérance de vie.

Critères d'inclusion :

Patients adultes de 18 à 76 ans, cancer avec une espérance de vie  $\geq 1$  an, diagnostic associé d'état de stress aigu, trouble anxieux généralisé, trouble anxieux lié au cancer ou trouble de l'adaptation selon le SCID pour le DSM IV.

Critères d'exclusion :

- Psychiatriques : Score HADS < 8, antécédent personnel ou familial de schizophrénie/trouble bipolaire/trouble schizo-affectif/trouble délirant, trouble lié à l'usage de substance en cours, traitement psychotrope en cours (les traitements psychotropes devaient être arrêtés au moins 2 semaines avant l'inclusion)
- Non psychiatriques : maladie épileptique, néphropathie, hépatopathie, diabète, maladie cardiovasculaire sévère.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Le modèle de psychothérapie de l'étude est basé sur le modèle historique développé par Stanislav Grof avec 3 composantes : psychothérapie de préparation, séance d'administration, psychothérapie d'intégration.

Thérapeutes :

Un duo de thérapeutes (en général un homme et une femme) ont conduit ensemble les séances de psychothérapie du début à la fin (préparation, administration et intégration) pour chaque patient.

Les thérapeutes ont suivi une formation standardisée avec des éléments de thérapie palliative, thérapie existentielle, thérapie analytique et thérapie transpersonnelle. Une formation sur les effets cliniques et pharmacologiques de la psilocybine était aussi comprise. Des séminaires de cas cliniques étaient proposés aux thérapeutes afin de discuter en groupe des cas des patients.

Les thérapeutes étaient des psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux, infirmiers et psychothérapeutes (niveau master). Chaque duo avait un thérapeute avec une expérience clinique importante en psychothérapie (20 à 35 ans).



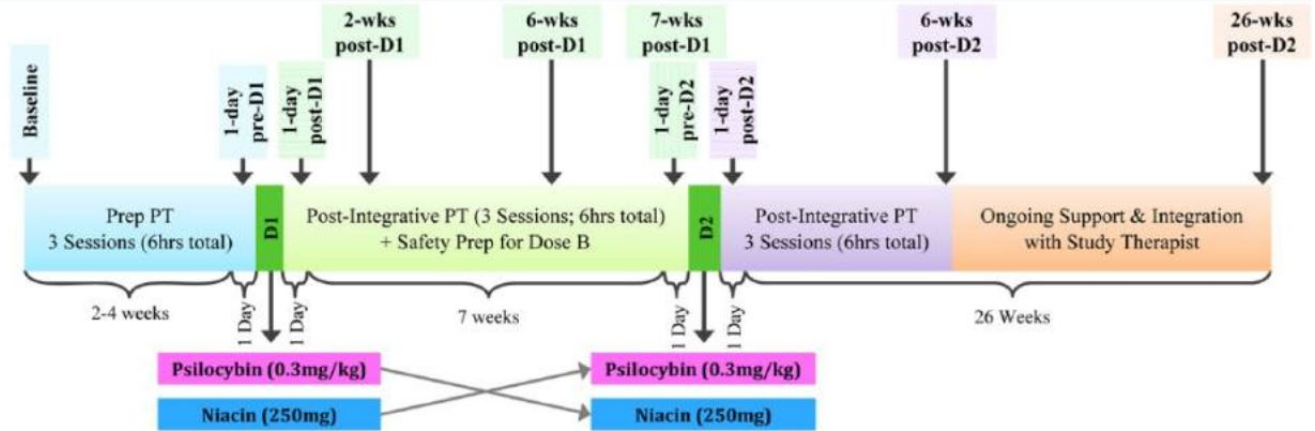


Figure 34 Schéma du déroulement chronologique de l'étude

Préparation :

3 séances de préparation de 2 heures étaient proposées à chaque patient avec son duo de thérapeutes sur une période de 2 à 4 semaines avant la séance de psilocybine.

Les objectifs étaient :

- Discuter des intentions, des objectifs et du déroulement du traitement.
- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance
- Discuter de l'histoire et des antécédents du patient et de sa détresse psychologique et existentielle liée à son cancer.
- Discuter des relations et des difficultés interpersonnelles du patient
- Expliquer les mesures de sécurité mises en place pour éviter ou gérer les réactions indésirables (soutien psychologique et médicaments comme diazepam et olanzapine).

Si les thérapeutes trouvaient que le patient n'était pas prêt pour l'administration de psilocybine à la fin des séances de préparation pour une raison quelconque (relation

de confiance insuffisante, etc) la séance de psilocybine était suspendue ou reportée jusqu'à ce que le patient soit prêt.

Administration de psilocybine :

La séance de psilocybine durait jusqu'à 8 heures et avait lieu dans un environnement de salon ou salle de jour esthétique (décorée avec des fleurs etc) spécialement aménagé pour l'étude. Le patient était allongé sur un divan avec une couverture, un bassin était à disposition en cas de nausées ou vomissements. Des fruits étaient à disposition également. Les patients étaient encouragés à apporter un objet avec une signification personnelle (photos de proches, objets spirituels ou religieux).

Avant l'administration le patient était évalué une dernière fois d'un point de vue médical et psychiatrique pour déterminer s'il est prêt pour la prise de psilocybine.

Le patient et les thérapeutes joignaient leurs mains et demandaient au patient d'énoncer ses intentions pour l'expérience (afin d'établir une alliance et un confort avec le participant à la manière des cérémonies rituelles indigènes de prise de psilocybine à des fins spirituels).

En général l'intention des patients était de trouver un soulagement psychologique et existentiel par rapport à leur cancer.

Après la prise de psilocybine sous forme de capsules, les patients étaient encouragés à s'allonger confortablement avec un masque sur les yeux favorisant l'introspection en écoutant une liste d'écoute médicale spécialement conçue pour correspondre à la temporalité des effets de la psilocybine.

Les thérapeutes restaient présents avec le patient pendant toute la durée des 8 heures de séance afin de répondre à tout moment à ses besoins psychologiques et médicaux.

Après la fin de l'expérience les patients étaient encouragés à raconter leur expérience subjective afin de consolider la mémoire de l'expérience (qui est souvent éphémère car proche d'un état onirique) et commencer le processus d'intégration. Cela s'apparente à une thérapie psychotique avec un patient qui est dans un état de rêve éveillé.

La surveillance de la pression artérielle, fréquence cardiaque et de l'état psychologique du patient était réalisée à des intervalles réguliers pendant la séance.

Intégration :

Après la séance de psilocybine 3 séances d'intégration de 2 heures étaient proposées.

La première séance avait le lieu le lendemain de la séance de psilocybine afin de poursuivre le processus de consolidation de la mémoire de l'expérience et de l'intégration.

La psychothérapie d'intégration était une psychothérapie intégrative basée sur plusieurs types de psychothérapies adaptées à l'intégration de l'expérience psychédélique et dont l'efficacité a été démontrée chez des patients atteints de cancer avec une détresse existentielle. Il s'agit d'un ensemble d'éléments de thérapie cognitivo-comportementale, thérapie existentielle et thérapie analytique afin

de rendre compte du caractère hautement symbolique de l'expérience psychédélique.

**Effets indésirables :**

Il n'y avait aucun effet indésirable majeur médical ou psychiatrique lié à la prise de psilocybine.

Aucune intervention pharmacologique par benzodiazépine ou neuroleptique n'a été nécessaire pendant les séances de psilocybine. Aucun patient n'a développé une dépendance ou un abus lié à l'usage de psilocybine. Il n'y avait aucun cas de syndrome post-hallucinatoire persistant. Aucun patient n'a nécessité une hospitalisation psychiatrique à la suite de la prise de psilocybine.

Les effets indésirables mineurs liés à la prise de psilocybine étaient : des légères élévations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (chez 76% des patients), des céphalées (28% des cas), des nausées (14% des cas), une anxiété passagère (17% des cas) et une symptomatologie psychotique transitoire (idées paranoïaques et trouble du cours de la pensée dans 7% des cas).

L'élévation de la pression artérielle et de fréquence cardiaque était significative par rapport au groupe placebo mais le pic de tension artérielle moyen à 180 minutes du début de la prise était de 142/83 et le pic de fréquence cardiaque moyen à 300 minutes du début de la prise était de 71 bpm.

Aucun effet indésirable cardiovasculaire n'a donc eu lieu en l'absence de fragilité cardiovasculaire.

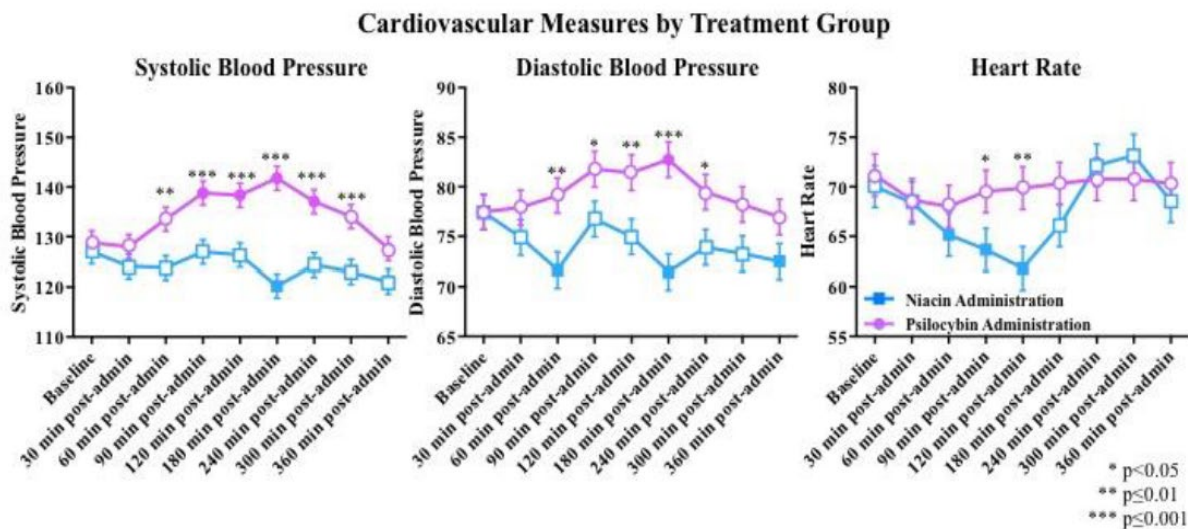


Figure 35 Evolution de la moyenne des constantes cardiovasculaires pendant la prise de psilocybine

Tous les effets indésirables mineurs constatés étaient donc transitoires et bien tolérés, il s'agit des effets indésirables connus de la psilocybine.

### Conclusion :

Cette étude montre donc qu'une dose modérée de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique est bien tolérée et a un effet antidépresseur et anxiolytique significatif et persistant pendant au moins 7 semaines (avant le crossover) chez des patients souffrant de détresse psychologique liée à un cancer. Le traitement entraîne également une réduction de la détresse existentielle, une amélioration de la qualité de vie et une meilleure attitude face à la mort. Ces bienfaits semblent être médiés par l'intensité de l'expérience mystique induite par la psilocybine, appuyant l'importance de l'expérience subjective et le rôle des mécanismes psycho-spirituel dans l'effet thérapeutique.

Les limites de cette étude sont la faible taille d'échantillon, la non-représentativité de l'échantillon (majorité de femmes) et le design en crossover qui limite l'interprétation

des résultats après le crossover (même si le crossover a eu lieu 7 semaines après le début de l'étude). L'efficacité de l'aveugle n'a pas été évaluée et certains patients auraient pu deviner leur traitement car la niacine n'a pas d'effet psychoactif.

- **Griffiths et al (2016) : “Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial “ (121)**

#### **Résumé de l'étude :**

Cette étude a été menée par l'équipe de Griffiths au Département de Psychiatrie de la faculté de médecine de l'Université de Johns Hopkins aux Etats-Unis pour étudier l'effet d'une dose élevée de psilocybine sur la dépression et l'anxiété chez des patients atteints de cancer menaçant le risque vital.

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo en crossover.

51 patients atteints de cancer menaçant le risque vital et souffrant de symptômes anxio-dépressifs ont été randomisés pour recevoir soit une dose élevée de psilocybine (22 ou 30mg/70kg) ou une dose de psilocybine très faible de 1 ou 3mg/70kg (placebo-like). Le crossover a lieu 5 semaines après avoir reçu le premier traitement et les patients ont été évalués après 6 mois. Les critères de jugement primaires étaient les scores d'anxiété HAM-A (échelle de Hamilton pour l'anxiété) et de dépression HAM-D (échelle de Hamilton pour la dépression).

Les critères de jugement secondaires étaient les scores de qualité de vie MQOL (Measure of quality of life) ; optimisme LOT-R (self rated optimism measure associated with illness) ; angoisse de mort LAP-R Death Acceptance (self rated anxiety about death) et DTS (Death Transcendance Scale) ; sens de la vie Purpose in Life Test ;

l'observation de l'entourage des patients (Community Observer Questionnaire) ; spiritualité FACIT-Sp (Self rated dimension of the spiritual dimension of quality of life in chronic illness), Spiritual religious outcome scale, Faith Maturity Scale ; les effets persistants de la psilocybine (Persisting Effects Questionnaire).

Les critères de jugements étaient mesurés avant l'intervention, 5 semaines après chaque intervention et 6 mois après.

Les effets subjectifs de la psilocybine étaient mesurés après l'intervention par les scores HAR (hallucinogen rating scale), 5D-ASC (5-Dimension Altered States of Consciousness), Mysticism Scale, SOCQ (States of Consciousness Questionnaire).

Les effets de la psilocybine étaient mesurés régulièrement pendant l'expérience par les thérapeutes à l'aide du Monitor Rating Questionnaire et les constantes cardiovasculaires étaient mesurées à intervalles réguliers.

Le traitement par psilocybine a produit une amélioration significative dans 11 critères/17 avec des effets persistants à 6 mois. Au bout de 6 mois environ 80% des patients montraient une réponse clinique et environ 60% des patients étaient en rémission clinique. L'intensité de l'expérience mystique du patient lors de la prise de psilocybine était corrélée à ces effets thérapeutiques.

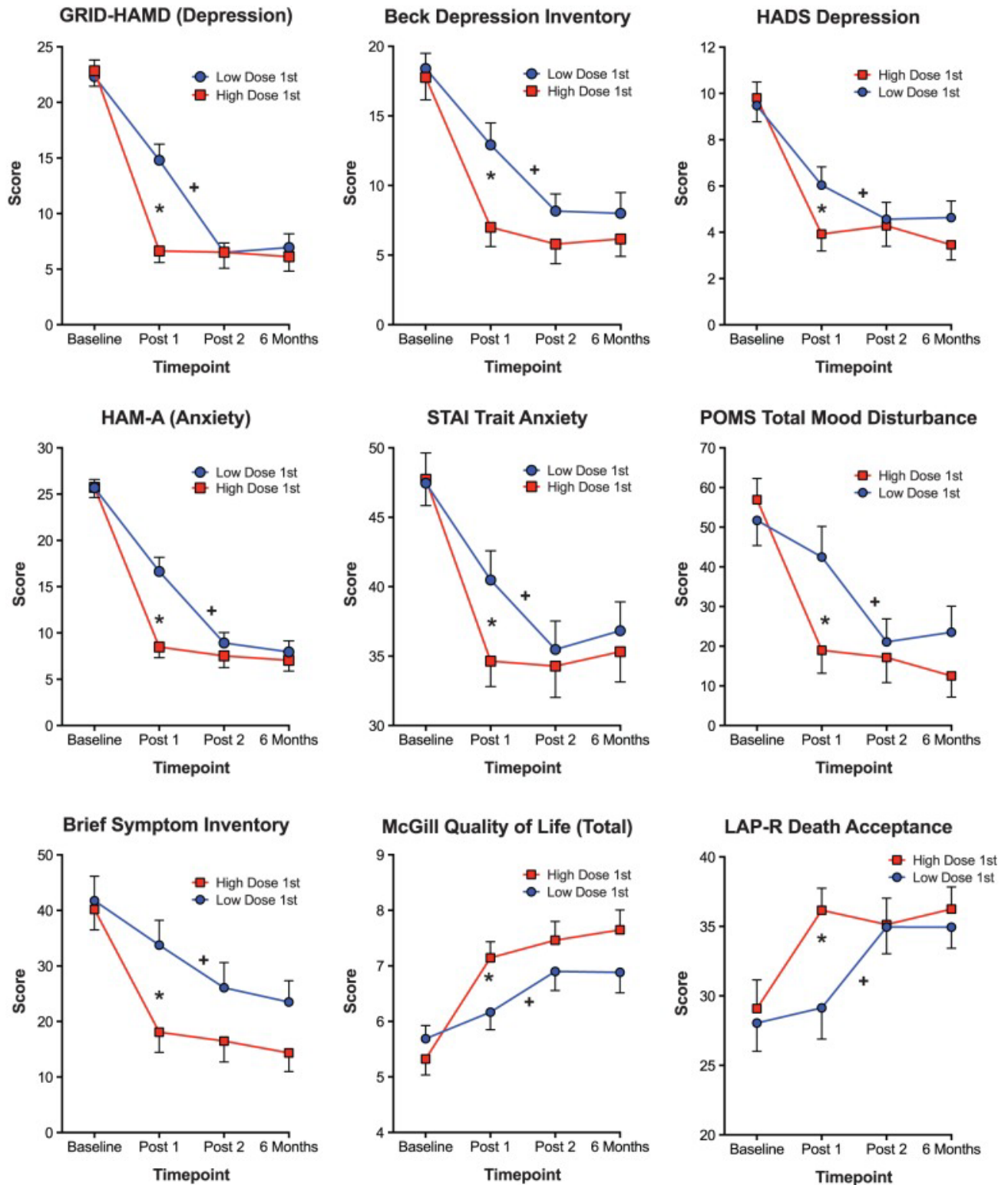


Figure 36 Evolution des critères de jugements après l'intervention



## **Critères de sélection :**

### Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 21 à 80 ans présentant un diagnostic de cancer menaçant le pronostic vital (13 cancers du sein, 7 cancers des voies aéro-digestives supérieures, 4 cancers gastro-intestinaux, 18 cancers génito-urinaires, 8 cancers hématologiques, 1 cancer autre).
- Avec un diagnostic lié au cancer de trouble de l'adaptation, dysthymie, trouble anxieux généralisé, état de stress aigu, état de stress post-traumatique épisode dépressif majeur selon le SCID (DSM-IV).
- Acceptent les consignes suivantes : pas d'automédication ou de prise de compléments alimentaires 1 semaine avant l'intervention, pas de consommation de nicotine 2 heures avant l'intervention et jusqu'à 7 heures après la prise, consommation de la dose de caféine habituelle le jour de l'intervention, éviter toute consommation de psychotrope ou d'alcool 24h avant l'intervention.
- Les patients peuvent poursuivre leur traitement pour le cancer (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie etc)

### Critères d'exclusion :

#### Psychiatriques :

- Trouble anxio-dépressif sévère avec idéations suicidaires nécessitant une prise en charge en urgence
- Antécédent personnel ou familial au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré de trouble schizophrénique, trouble psychotique (sauf si secondaire), trouble bipolaire I ou II

- Antécédent de trouble lié à l'usage de substance ou d'alcool dans les 5 dernières années
- Trouble psychiatrique jugé incompatible avec la prise de psilocybine ou l'établissement d'un rapport de confiance : trouble dissociatif, trouble du comportement alimentaire, etc...

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Le modèle psychothérapeutique était basé sur les recommandations de Johnson et al.(107)

Les thérapeutes ont été formés par William Richards (psychologue clinicien doctorant qui a dirigé plusieurs études sur l'utilisation thérapeutique des psychédéliques). Les thérapeutes avaient des diplômes universitaires variés et ils étaient sélectionnés sur leurs compétences relationnelles et leur expérience personnelle avec des états modifiés de conscience (méditation, respiration yogique, hypnose, sophrologie, techniques de relaxation, etc).

Préparation :

Avant la prise de psilocybine 3 visites de préparation (durant au total 7,9 heures en moyenne) étaient proposées à chaque participant avec les 2 thérapeutes accompagnant la prise de psilocybine.

Les objectifs des visites de préparation :

- Discuter de l'histoire du patient et des aspects marquants de sa vie
- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance
- Préparer le déroulement de la séance de psilocybine

#### Administration :

Pendant la séance les thérapeutes accompagnants jouaient un rôle de soutien non-directif. Ils encourageaient les participants à « faire confiance, lâcher prise et s'ouvrir » à l'expérience. La séance avait lieu dans une chambre esthétiquement agréable semblable à un salon ou salle de séjour en présence des 2 thérapeutes accompagnants. Il était demandé aux patients de prendre un petit déjeuner léger le matin de la séance. Une recherche de toxiques urinaires était réalisée avant la prise de psilocybine pour éliminer une prise de substance. La psilocybine était ensuite administrée sous forme de capsules. Les participants étaient encouragés à s'allonger sur un divan avec un masque pour les yeux pour éviter les distractions sensorielles visuelles et favoriser l'introspection. Ils avaient un casque de musique avec une liste d'écoute musicale conçue pour l'étude. Les patients étaient encouragés à se focaliser sur leur expérience intérieure tout au long de la séance.

#### Intégration :

Après la séance de psilocybine 1 visite d'intégration était proposée le lendemain de la prise puis 4 à 6 visites d'intégration (durée totale 5,8 heures) étaient proposées en présentiel ou en visio-conférence sur les 6 prochains mois.

L'objectif des visites d'intégration était de discuter du vécu subjectif de l'expérience (pensées, émotions, insights, etc).

## Effets indésirables :

Aucun effet indésirable majeur lié à la prise de psilocybine n'a été constaté.

Plusieurs effets indésirables mineurs ont été observés : élévation modérée transitoire de la tension artérielle (ne nécessitant pas d'intervention médicale), nausées ou vomissements, inconfort physique, détresse psychologique transitoire, anxiété transitoire, idées paranoïaques transitoires, céphalées transitoires.

Aucun cas de syndrome post-hallucinoire persistant ou de trouble psychotique persistant n'a été observé.

| Measure  | Low dose      | High dose                    |
|--|---------------|------------------------------|
| <i>Cardiovascular measures (peak effects)</i>              |               |                              |
| Systolic blood pressure (mm Hg)                            | 142.20 (2.45) | 155.26 (2.87) <sup>***</sup> |
| Diastolic blood pressure (mm Hg)                           | 82.90 (1.35)  | 89.68 (1.21) <sup>***</sup>  |
| Heart rate (beats per minute)                              | 78.86 (2.17)  | 84.06 (2.36) <sup>***</sup>  |
| <i>Session monitor ratings (peak effects) <sup>a</sup></i> |               |                              |
| Overall drug effect  | 1.37 (0.09)   | 2.90 (0.07) <sup>***</sup>   |
| Unresponsive to questions                                  | 0.13 (0.07)   | 0.70 (0.12) <sup>***</sup>   |
| Anxiety or fearfulness                                     | 0.50 (0.10)   | 0.93 (0.15) <sup>**</sup>    |
| Distance from ordinary reality                             | 0.94 (0.12)   | 2.68 (0.10) <sup>***</sup>   |
| Ideas of reference/paranoidthinking                        | 0.05 (0.03)   | 0.14 (0.05) <sup>***</sup>   |
| Yawning  | 0.33 (0.11)   | 1.28 (0.26) <sup>***</sup>   |
| Tearing/crying   | 0.66 (0.14)   | 2.01 (0.25) <sup>***</sup>   |
| Nausea/vomiting  | 0.11 (0.04)   | 0.44 (0.10) <sup>**</sup>    |
| Visual effects with eyes open                              | 0.32 (0.09)   | 1.83 (0.17) <sup>***</sup>   |
| Visual effects with eyes closed                            | 0.93 (0.09)   | 1.75 (0.07) <sup>***</sup>   |
| Spontaneous motor activity                                 | 1.12 (0.15)   | 1.86 (0.30) <sup>*</sup>     |
| Restless/fidgety   | 0.83 (0.12)   | 1.28 (0.15) <sup>**</sup>    |
| Joy/intense happiness                                      | 0.69 (0.12)   | 1.90 (0.14) <sup>***</sup>   |
| Peace/harmony  | 1.08 (0.13)   | 2.01 (0.13) <sup>***</sup>   |
| Psychological discomfort                                   | 0.34 (0.08)   | 0.91 (0.15) <sup>***</sup>   |
| Physical discomfort  | 0.31 (0.08)   | 0.62 (0.11) <sup>**</sup>    |

Figure 37 Tableau des effets liés à la prise de psilocybine.

## **Conclusion :**

Cette étude montre que la prise de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique adapté produit une réduction significative et persistante (pendant au moins 6 mois) des symptômes anxieux et dépressifs ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et une réduction des angoisses de mort chez les patients atteint de cancer menaçant le pronostic vital.

La qualité de l'expérience mystique était significativement corrélée avec les effets thérapeutiques persistants de la psilocybine, indépendamment de l'intensité de l'expérience. Cela suggère que la qualité de l'expérience joue un rôle important séparément de l'intensité de l'expérience.

## **Forces :**

Les forces de l'étude sont qu'il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle. Afin de maximiser l'insu et minimiser les biais d'attente il a été dit aux patients et aux thérapeutes que tous les patients recevront de la psilocybine mais à des doses variables. Une évaluation des biais d'attente après l'étude a montré l'efficacité de cette démarche. Cependant 1mg de psilocybine aurait pu avoir un effet thérapeutique léger donc il aurait peut-être été préférable d'employer une dose plus faible comme comparateur.

## **Limites :**

Le design en crossover au bout de 5 semaines limite les conclusions qu'on peut tirer sur l'efficacité du traitement au-delà de 5 semaines. De plus il aurait été préférable que les évaluateurs évaluent les résultats en aveugle.

L'échantillon est de faible taille et était homogène en termes de bon niveau d'étude et d'origine culturelle avec de nombreux critères d'exclusion ce qui limite la représentativité.

- **Grob et al (2011): « Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer »** (122)

#### **Résumé de l'étude :**

Cette étude a été menée par l'équipe de Grob au département de psychiatrie du centre médical de l'Université de Californie aux Etats-Unis et publiée dans le journal « JAMA Psychiatry ».

Il s'agit d'une petite étude pilote randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo en crossover évaluant l'efficacité et la sécurité de la psilocybine chez des patients atteints de cancer au stade avancé avec un trouble anxieux réactionnel.

12 patients adultes avec un diagnostic de cancer au stade avancé et un trouble anxieux recevaient soit une dose de 0,2mg/kg de psilocybine soit un placebo (250mg de niacine) avec un crossover quelques semaines plus tard de manière randomisée.

Les critères de jugement primaires étaient l'évolution du score STAI (State-Trait Anxiety Inventory) et les critères de jugements secondaires étaient l'évolution du score BDI (Beck depression inventory) et POMS (Profile of Mood States) et jusqu'à 6 mois après le traitement.

Une réduction significative du score STAI est obtenue à 1 mois et 3 mois après le traitement. Une amélioration significative du score BDI est obtenue à 6 mois mais l'amélioration du POMS (Profile of Mood States) n'était pas significative.

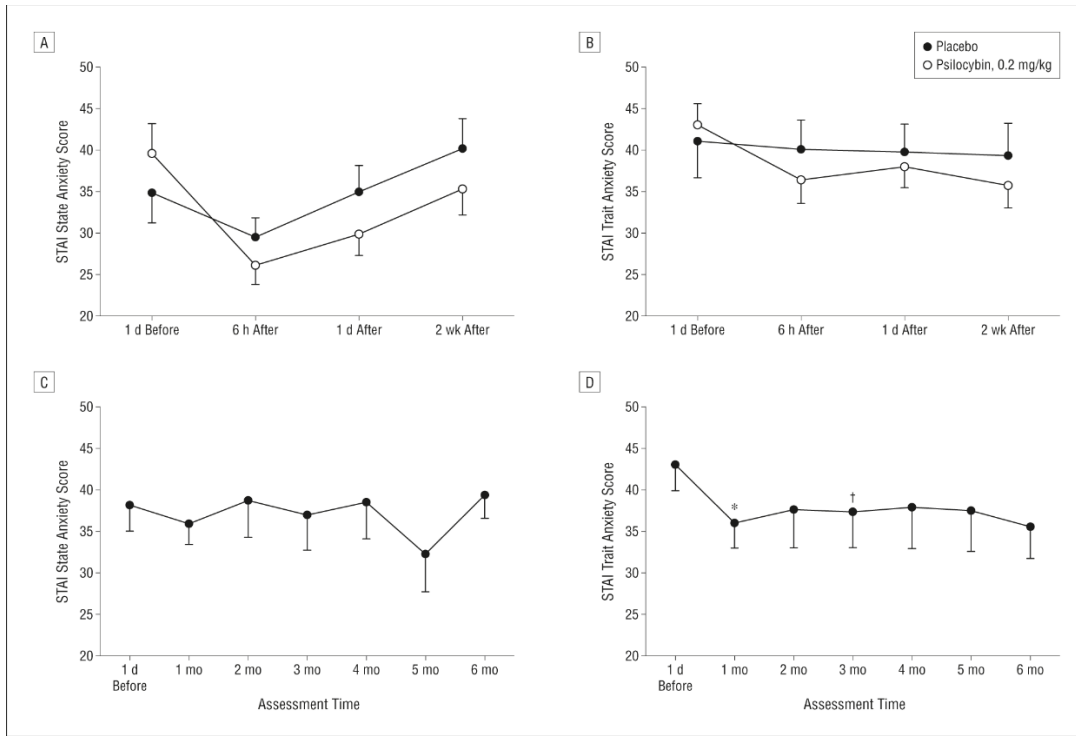


Figure 38 Evolution du score STAI après l'intervention

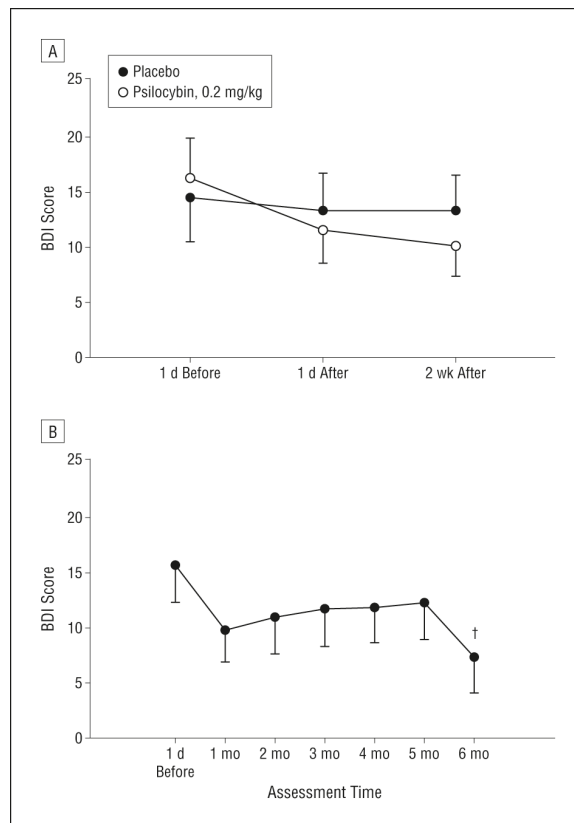


Figure 39 Evolution des scores BDI après l'intervention

### **Sélection des patients :**

Avant l'inclusion les patients avaient un examen médical, une évaluation psychiatrique, une évaluation oncologique et une IRM.

Critères d'inclusion :

- Patients avec un diagnostic de cancer au stade avancé (4 cancers du sein, 3 cancers du côlon, 2 cancers ovariens, 1 cancer péritonéal, 1 cancer des glandes salivaires, 1 myélome multiple).
- Avec un diagnostic d'état de stress aigu, trouble anxieux généralisé ou trouble anxieux de l'adaptation lié au cancer selon le DSM-IV.

Critères d'exclusion :

- Psychiatriques :  
Antécédent personnel de trouble psychotique, trouble bipolaire ou trouble anxio-dépressif dans l'année précédant le diagnostic de cancer.
- Non psychiatriques :  
Cancer ou métastases touchant le système nerveux central, maladie cardiovasculaire sévère, hypertension artérielle non contrôlée, perturbation de la fonction hépatique ou rénale.

Contre-indications médicamenteuses : chimiothérapie en cours, médicament antiépileptique, médicaments antidiabétiques, médicaments psychotropes dans les 2 semaines précédant l'intervention.

Les patients devaient éviter toute automédication le jour de l'intervention et le lendemain sauf les médicaments antalgiques jusqu'à 8 heures avant et à partir de 6h après l'intervention.



## **Modalités psychothérapeutiques :**

Préparation :

Les patients ont rencontré les thérapeutes de l'étude avant la prise de psilocybine pour :

- Discuter de l'histoire et des préoccupations du patient et de ses difficultés interpersonnelles
- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance
- L'objectif du traitement (améliorer l'angoisse associée au cancer)
- Le déroulement de la séance de psilocybine (réactions émotionnelles et difficultés psychologiques qui pourraient survenir)

Administration :

La séance de psilocybine avait lieu à l'hôpital mais dans une chambre esthétiquement agréable et confortable (décorée par des tentures murales et des fleurs). Les patients étaient admis la veille de la séance. Ils étaient réévalués sur le plan médical et psychiatrique. Les thérapeutes revoyaient les patients pour leur rappeler le déroulement de la séance, leurs intentions, et répondaient à toutes leurs questions. Un holter tensionnel était installé pour une durée de 24h. Les patients passaient la nuit dans la chambre où se déroulerait la séance.

Le matin de la prise le déroulement de la séance était revu une dernière fois avec le patient. La psilocybine était administrée sous forme de capsule vers 10h du matin et les thérapeutes restaient présents au chevet du patient pendant toute la durée de la séance (environ 6h). Le patient était encouragé à s'allonger sur un divan avec un masque pour les yeux et un casque avec une liste d'écoute musicale présélectionnée

au moins pendant les premières heures de l'expérience. Les thérapeutes avaient un rôle de soutien et d'assistance, ils laissaient le patient tranquille pendant l'expérience mais vérifiaient son état toutes les heures de façon brève (il était expliqué aux patients qu'ils auraient largement le temps de discuter de l'expérience pendant la phase d'intégration). La fréquence cardiaque et la tension artérielle étaient contrôlées automatiquement de façon horaire. Les patients étaient autorisés à consommer des boissons non caféinées (eau, jus de fruits...).

A la fin de l'expérience les patients pouvaient discuter des aspects subjectifs, esthétiques (sensoriels), cognitifs, affectifs et spirituels de l'expérience avec les thérapeutes.

Intégration :

Les patients étaient ensuite suivis par des appels téléphoniques réguliers pendant les 6 prochains mois pour surveiller l'évolution de leur état médico-psychologique.

### **Effets indésirables :**

Des élévations légères de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle étaient constatées pendant la séance (effets légèrement sympathomimétiques de la psilocybine).

Sur le plan psychologique, la psilocybine était bien tolérée, aucune anxiété sévère ou « bad trip » n'a été observée.

## **Conclusion :**

Cette étude montre que le traitement par psilocybine avec un protocole psychothérapeutique adapté est une alternative efficace et bien tolérée pour le traitement de l'angoisse et de la détresse existentielle accompagnant les cancers au stade avancé.

## **Limites :**

Malgré le design de l'étude en double aveugle, le traitement par psilocybine était quasiment toujours apparent pour les patients par rapport au placebo étant donné l'intensité des effets psycho-actifs de la psilocybine et l'absence d'effets psycho-actifs du placebo (niacine).

Les patients étaient leurs propres témoins étant donné le design en crossover ce qui les limite les conclusions qu'on peut tirer après le crossover. Ce design a été choisi pour des raisons éthiques afin que tous les patients puissent bénéficier du traitement vu la gravité de leur maladie et de leur pronostic.

Il y avait aussi une grande variabilité dans la durée et la fréquence des séances téléphoniques d'intégration qui étaient adaptées aux besoins de chaque patient.

## Psilocybine dans les troubles obsessionnels compulsifs :

- **Kelmendi et al (2022): Single-dose psilocybin for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report** (123)

### Résumé de l'étude :

Ce rapport de cas a été publiée de façon préliminaire dans le cadre d'un essai thérapeutique en cours sur le traitement du trouble obsessionnel compulsif par la psilocybine mené par l'équipe de Kelmendi au Département de Psychiatrie de l'Université de Yale aux Etats-Unis. (124)

Il s'agit du cas d'un patient souffrant de TOC résistant traité par une psychothérapie assistée à la psilocybine et suivi pendant 1 an. Suite à l'intervention avec la psilocybine (0,25mg/kg) le patient a présenté une réduction marquée de la sévérité de ses symptômes obsessionnels avec une diminution du score YBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) de 24 à 0-2 et des améliorations émotionnelles, du fonctionnement socio-professionnel et de la qualité de vie.

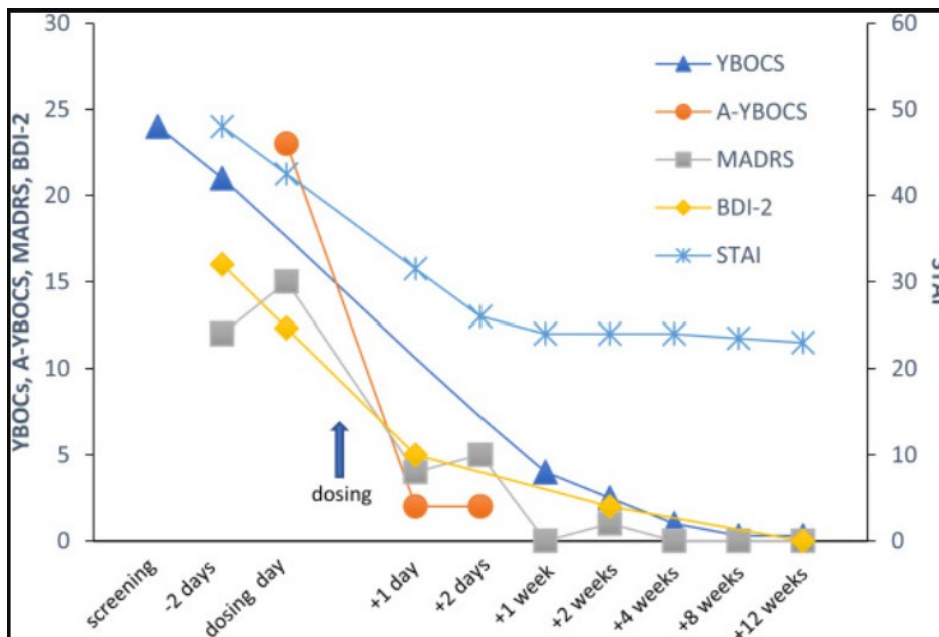


Figure 40 Evolution des mesures de sévérité des symptômes psychiatriques après la prise de psilocybine

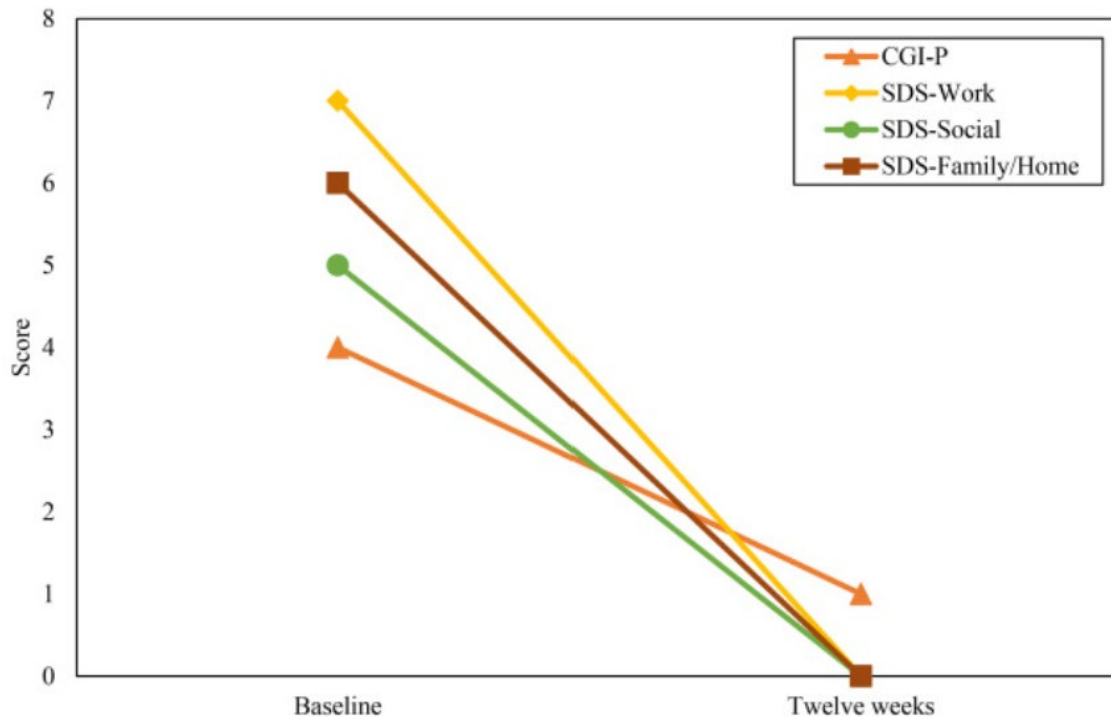


Figure 41 Evolution des mesures de fonctionnement après la prise de psilocybine

### Profil du patient :

Ce rapport de cas porte sur un homme de 33 ans avec un diagnostic primaire de trouble obsessionnel compulsif.

### Anamnèse :

Son TOC a été diagnostiqué depuis l'âge de 10 ans et plusieurs tentatives de traitement par ISRS avec une psychothérapie n'ont pas mené à une réponse satisfaisante. Son score de sévérité YBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) a été évalué à 24 ce qui correspond à un score sévère.

Le patient se plaint d'un retentissement social, professionnel et sur ses loisirs de ses symptômes obsessionnels et de sa difficulté à gérer ses émotions.

Antécédents :

Épisode dépressif, syndrome de Gilles de la Tourette, trouble panique

Le patient rapporte 2 expositions à la psilocybine lorsqu'il avait 20 ans et 2,5 ans avant l'étude qui lui ont apporté un soulagement transitoire de ses symptômes pendant 1 à 2 semaines, et une exposition au LSD 1,5 ans avant l'étude sans bénéfice symptomatique.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Thérapeutes :

L'accompagnement thérapeutique du patient a été mené par une équipe de 2 thérapeutes qui avaient un niveau d'étude master et une expérience étendue dans l'accompagnement thérapeutique des troubles psychiatriques et ont participé à un atelier de formation à la psychothérapie assistée à la psilocybine délivré par un thérapeute avec un niveau doctoral.

Préparation :

Avant la séance de psilocybine les thérapeutes ont conduit 2 séances de préparation à la prise de psilocybine avec les objectifs suivants :

- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance avec le patient
- Discuter du fonctionnement du patient et de ces schémas cognitifs, comportementaux, sa gestion émotionnelle, son fonctionnement global, ses symptômes, leur retentissement, ses préoccupations et ses motivations.

- Psycho-éducation sur les effets de la psilocybine et le rôle des thérapeutes
- Explication au patient comment approcher les différentes expériences qui peuvent survenir pendant la séance de psilocybine (encourager une attitude de curiosité face à l'expérience et la volonté d'accepter et d'aller vers toutes les pensées et émotions qui peuvent survenir pendant l'expérience)

L'objectif n'était pas tant de se focaliser sur les symptômes obsessionnels du patient mais plutôt sur sa gestion émotionnelle.

Lors de la 2<sup>e</sup> séance de préparation une intention était élaborée avec le patient pour la séance de psilocybine afin d'ancrer l'expérience dans cette intention.

Séance de psilocybine :

La séance de psilocybine avait lieu dans une chambre d'hôpital aménagée pour être plus relaxante et sans distractions.

Après la prise de psilocybine le patient s'est allongé sur un divan avec les thérapeutes à son chevet. Il portait un masque sur les yeux et un casque de musique pendant la majorité de l'expérience mais et il était libre de les retirer et d'interagir avec les thérapeutes s'il en avait envie.

Les thérapeutes avaient un rôle de soutien en cas de besoin. Ils ont rassuré le patient au début de la séance que toutes les émotions qui surgiront pendant l'expérience sont les bienvenues et qu'il pouvait s'ouvrir à ses émotions et les partager avec les thérapeutes.

Intégration :

4 séances d'intégration étaient proposées après la séance de psilocybine : à 48h, à 1 semaine, à 2 semaines et à 12 semaines.

L'objectif des séances d'intégration était de :

- Extraire et consolider les insights de la séance de psilocybine
- Incorporer ces insights dans la vie quotidienne
- Psychoéducation sur la gestion des émotions

### **Conclusion :**

L'amélioration symptomatique marquée et durable de ce patient après la prise de psilocybine avec une psychothérapie est conforme aux résultats d'une étude précédente sur les effets de la psilocybine dans le TOC et des études rapportant une amélioration significative de la dépression et de l'anxiété après l'administration de psilocybine. Contrairement à l'étude précédente de Moreno et al sur le traitement du TOC avec la psilocybine qui a suivi les patients pendant 24h, cette étude a réalisé un suivi jusqu'à 12 semaines et a retrouvé une amélioration durable des symptômes.

La psilocybine aurait donc un effet non-spécifique mais significatif sur le TOC.

Le soutien psychothérapeutique avant et après la prise de psilocybine (préparation des intentions et attitudes face à la prise de psilocybine) et l'environnement semblent avoir joué important pour le patient dans sa réponse thérapeutique à la psilocybine.

L'objectif de la psychothérapie était d'apporter un soutien et un guidage au patient de manière large et non-directive plutôt qu'une psychothérapie structurée et directive.

Il est important d'étudier l'interaction des différentes variables pharmacologiques et extra-pharmacologiques (psychothérapie et contexte environnemental) dans la réponse thérapeutique.



- **Moreno et al (2006) : « Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder » (125)**

### **Résumé de l'étude :**

Cette étude a été menée par l'équipe de Moreno au Département de Psychiatrie de l'Université de l'Arizona et par Delgado au Département de Psychiatrie de l'Université du Texas, et publiée dans le « Journal of Clinical Psychiatry ».

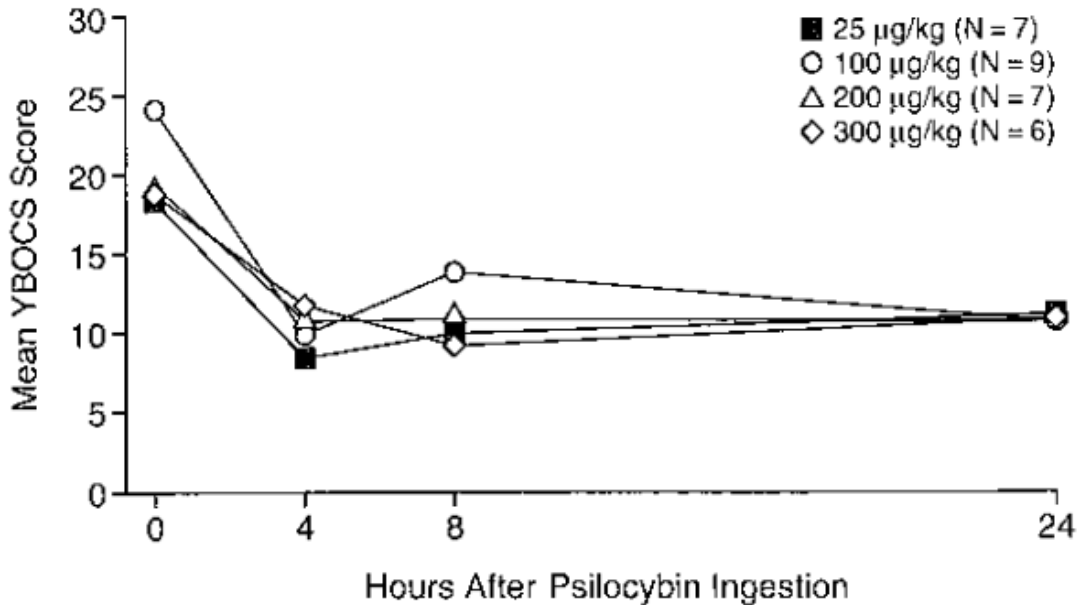
Il s'agit d'une étude pilote étudiant la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité potentielle du traitement par psilocybine chez des patients souffrant de TOC.

9 patients souffrant de TOC sans comorbidités ont reçu jusqu'à 4 sessions de psilocybine dans un environnement clinique contrôlé à 1 semaine d'intervalle avec 4 dosages différents dans un schéma d'escalade de doses en aveugle avec 0,1mg/kg (dose faible) puis 0,2mg/kg (dose modérée) puis 0,3mg/kg (dose élevée) et une dose 0,025mg/kg (dose très faible) introduite de façon aléatoire après la première dose.

Le critère de jugement principal était le score YBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) pour la sévérité des symptômes obsessionnels à 4h, 8h et 24h après la prise de psilocybine.

Des diminutions statistiquement significatives de la sévérité des symptômes de TOC d'intensité variable (23% à 100% de réduction du score YBCOS  $p=0,028$ ) ont été observés chez tous les patients lors d'au moins 1 session de psilocybine et persistants

au-delà de 24h. 1 patient avait atteint les critères de rémission à 6 mois de l'intervention.



“Mean YBOCS scores immediately prior to ingesting psilocybin (T-0) and 24 hours after ingesting psilocybin (T-24) for each dose were as follows: 25 µg/kg, T-0 = 18.29, T-24 = 11.14; 100 µg/kg, T-0 = 24.11, T-24 = 10.67; 200 µg/kg, T-0 = 19.57, T-24 = 11.00; 300 µg/kg, T-0 = 18.83, T-24 = 11.33.  
Abbreviation: YBOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Figure 42 Evolution des scores YBOCS après la prise de psilocybine

### Sélection des patients :

Avant l'inclusion les patients devaient passer une évaluation médicale et psychiatrique avec examen clinique, ECG, bilan biologique général, BU, recherche de toxiques urinaires, test de grossesse.

Critères d'inclusion :

- Diagnostic de trouble obsessionnel compulsif basé sur le DSM-IV

- 1 échec thérapeutique avec un traitement par ISRS bien conduit (au moins 12 semaines)
- Au moins une exposition à une substance hallucinogène bien tolérée

Critères d'exclusion :

Psychiatriques :

- Autre diagnostic de trouble psychiatrique
- Antécédent personnel ou familial de trouble psychotique
- Trouble lié à l'usage de substance

Non-psychiatriques :

- Pathologie médicale sévère
- Trouble neurologique
- Traitement psychotrope en cours

Les patients devaient arrêter tout traitement psychotrope au moins 2 semaines avant l'intervention et tout complément alimentaire au moins 1 semaine avant l'intervention. L'automédication et l'usage de substance était interdit pendant l'étude.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Préparation :

Une alliance thérapeutique et une relation de confiance a été établie avec l'équipe thérapeutique lors de l'inclusion et la veille de chaque session de psilocybine.

Lors de la première séance de préparation la veille de la première session de psilocybine, l'alliance thérapeutique avec le patient était consolidée et le déroulement de la séance était expliqué au patient et le lieu de la session ainsi que sa chambre d'hôpital lui était montrés.

#### Administration :

Les séances de psilocybine étaient conduites dans des bureaux de consultations psychiatriques puis les patients étaient hospitalisés dans un service de psychiatrie pour une durée d'observation d'une nuit et libérés le lendemain.

Le jour de la session de psilocybine les patients devaient se présenter à 8h du matin après un petit déjeuner léger. Une recherche de toxiques urinaires et un test de grossesse étaient réalisés.

Après la prise de psilocybine vers 8h30 la session durait environ 8h pendant lesquels les patients devaient rester dans la pièce sauf pour utiliser les toilettes. Une légère collation leur était proposée vers environ 13h.

Il était demandé aux patients de mettre un masque sur les yeux pendant la séance en écoutant une liste de musique standardisée conçue pour l'expérience et de minimiser les interactions avec les thérapeutes.

Une équipe de 2 thérapeutes (de préférence un homme et une femme) était présente tout le long de la séance.

A la fin de l'expérience les patients pouvaient retirer leur masque, modifier la musique et interagir avec les thérapeutes pour débriefer de leur expérience.

#### **Effets indésirables :**

Les séances de psilocybine étaient bien tolérées.

1 patient a fait une hypertension légère et passagère sans que ça ne soit associé à des symptômes anxieux ou somatiques.

Aucun autre effet indésirable n'a été observé.

### **Conclusion :**

Cette étude montre que l'administration de psilocybine dans un environnement clinique contrôlé était bien tolérée et pouvait être associée à une réduction significative des symptômes chez des patients souffrant de trouble obsessionnel compulsif.

Il s'agit d'une étude en aveugle avec un schéma d'escalade de dose afin d'exposer les patients progressivement à la psilocybine et améliorer la tolérance. Cependant une dose très faible était introduite aléatoirement dans ce schéma de dosage ce qui aurait pu perturber le maintien de l'insu et les biais d'attente.

De plus une réponse clinique a été observée avec la dose très faible ce qui remet en question l'utilisation d'une très faible dose de psilocybine en tant que placebo.

Cette étude n'a pas mis en évidence de corrélation entre la dose et l'effet ou entre l'intensité de l'expérience psychédélique et les effets thérapeutiques.

Les limites de l'étude sont qu'elle porte sur un petit échantillon sans groupe contrôle avec une évaluation limitée à 24h ce qui ne permet pas de comprendre les mécanismes d'action de la psilocybine sur l'évolution de la maladie.

Certains patients n'ont pas toléré la nuit d'hospitalisation en psychiatrie après la séance de psilocybine et se sont donc retirés de l'étude ce qui a pu introduire un biais de sélection.



## Psilocybine dans le trouble dysmorphique corporel :

- **Schneier et al (2023) : “Pilot study of single-dose psilocybin for serotonin reuptake inhibitor-resistant body dysmorphic disorder” (126)**

### **Résumé de l'étude :**

Cette étude est menée par l'équipe de Scheiner au département psychiatrique de l'Université de Columbia à New York aux Etats-Unis.

Il s'agit d'une étude pilote de faisabilité en ouvert pour évaluer la tolérabilité, la sécurité et l'efficacité du traitement par psilocybine chez des patients souffrants de trouble dysmorphique corporel.

12 patients adultes souffrant de trouble dysmorphique corporel résistant à au moins un traitement ISRS ont reçu une dose de 25mg de psilocybine avec un soutien psychothérapeutique.

Le critère de jugement primaire d'efficacité était le score BDD-YBCOS (Body Dysmorphic Disorder Yale Brown Obsessive Compulsive Scale) à 12 semaines de l'intervention.

Le score BDD-YBCOS a significativement diminué à partir de la 1ère semaine jusqu'à 12 semaines de l'intervention avec une taille d'effet importante. 58% (7/12) des patients étaient répondeurs ( $\geq 30\%$  de réduction dans le BDD-YBOCS).

Aucun effet indésirable majeur n'a été constaté.

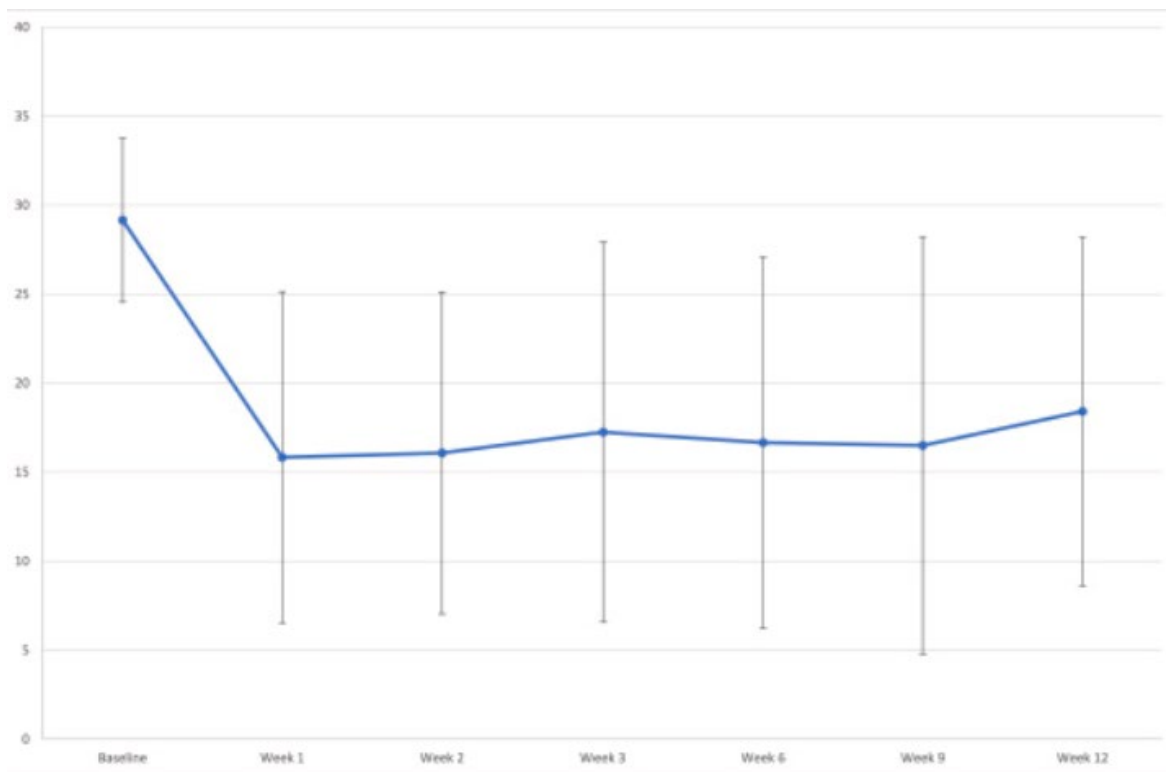


Figure 43 Evolution du score BDD-YBCOS moyen après l'intervention

### Sélection des patients :

A l'inclusion les patients devaient passer une évaluation psychiatrique complète avec un entretien psychiatrique, le SCID-5 et le MINI ainsi qu'un examen clinique médical avec un ECG, un bilan biologique, une bandelette urinaire, une recherche de toxiques urinaires et un test de grossesse urinaire.

### Critères d'inclusion :

- Adultes âgés de 18 à 55 ans
- Diagnostic de Trouble Dysmorphique Corporel non délirant selon le DSM-5
- Intensité du trouble modérée à sévère : score YBCOS  $\geq 24$  et score CGI (Clinical Global Impression severity scale)  $\geq 4$
- Résistance ou intolérance à au moins un traitement par ISRS à une dose équivalente à  $\geq 20$  mg/jour de fluoxétine pendant  $\geq 2$  mois



- Absence d'idées délirantes avec un score BABS (Brown Assessment of Beliefs Scale)

Critères d'exclusion :

Psychiatriques :

- Trouble dépressif sévère avec HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) score >20
- Risque suicidaire élevé ou tentative de suicide dans la dernière année
- Trouble psychotique, trouble bipolaire, trouble de personnalité borderline, trouble dissociatif
- Trouble lié à l'usage d'alcool ou de substance
- Usage de psilocybine dans les 3 derniers mois, de traitement antipsychotique dans les 6 derniers mois ou de traitement sérotoninergique dans les 3 derniers mois
- Psychothérapie en cours

Non-psychiatriques :

- Pathologie médicale sévère
- Trouble convulsif
- Grossesse ou allaitement en cours ou absence de moyen de contraception efficace pour les femmes en âge de procréer

**Modalités psychothérapeutiques :**

Thérapeutes :

Une équipe de 2 thérapeutes était attribuée à chaque patient.

Les thérapeutes étaient formés selon un manuel de psychothérapie développé pour les études de traitement de la dépression.(108)

Préparation :

Il y avait 4 séances hebdomadaires de préparation qui comprenaient de la psychoéducation sur les effets de la psilocybine et l'enseignement d'exercices de relaxation.

Administration :

Le jour de l'intervention la psilocybine était administrée à 9h du matin (25mg soit 5 capsules de 5mg). La séance durait 7 à 8h dans une pièce aménagée pour l'administration de psychédéliques et le patient était accompagné des 2 thérapeutes qui ont conduit les séances de préparation.

Les patients portaient un masque sur les yeux en écoutant une liste de musique favorisant l'introspection et l'engagement dans l'expérience.

A la fin de l'expérience les patients étaient évalués par un psychiatre avant d'être autorisés à sortir accompagnés d'un proche.

Intégration :

Des séances d'intégration avec les thérapeutes étaient réalisées le lendemain et 1 semaine après l'expérience afin de débriefer et favoriser l'intégration de l'expérience dans la vie du patient.

**Effets indésirables :**

Aucun effet indésirable majeur n'a été observé.

Il n'y avait pas de recrudescence d'idées suicidaires ou d'altérations significatives des constantes vitales.

11 patients ont rapporté des effets secondaires mineurs et résolutifs dans les 48h après l'intervention : fatigue, céphalées, nausées, somnolence, vertiges, insomnie.

D'autres effets indésirables mineurs potentiellement liés à la prise de psilocybine ont été rapportés au-delà d'une semaine après la prise : une baisse transitoire de la libido pendant 2 semaines, des brefs épisodes de dysphorie (tristesse, larmoiements) pendant 2 semaines, des épisodes d'hallucinations visuelles pendant la 3<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> semaine après la prise. Les épisodes d'hallucinations consistaient en l'apparition de fumée ou le mouvement d'une fissure dans un trottoir mais les patients étaient conscients qu'il s'agissait d'hallucinations et n'étaient pas perturbés par ce phénomène.

### **Conclusion :**

Cette étude a donc montré la faisabilité, la sécurité et l'efficacité potentielle de la psilocybine avec un soutien psychothérapeutique pour le traitement du trouble dysmorphique corporel résistant au traitement.

L'amélioration clinique des patients semble être liée à une amélioration de l'insight et va dans le même sens que l'efficacité de la psilocybine dans le trouble obsessionnel compulsif, la dépression et l'anxiété liée à un cancer.

Le taux de répondants à 12 semaines de 58% semble être inférieur à celui des ISRS de 70 à 80% mais les patients de l'étude ont été résistants à un traitement par ISRS.

Les quelques épisodes d'hallucinations visuelles rapportées par les patients quelques semaines après l'intervention peuvent indiquer un trouble post-hallucinatoire persistant,

ce qui souligne l'importance de bien sélectionner les patients et de proposer un bon accompagnement psychothérapeutique afin de minimiser le risque de développer cette complication.

Limites :

Mais il ne s'agit que d'une étude pilote en ouvert sans groupe contrôle et sur un petit échantillon peu hétérogène. De plus les critères d'inclusion des patients étaient assez sélectifs (pas de trouble dysmorphique délirant, pas de traitement en cours, etc) ce qui limite la représentativité de l'échantillon. Il était également demandé aux patients de poursuivre une psychothérapie à leur compte après l'intervention ce qui aurait pu contribuer au bénéfice thérapeutique.

## Psilocybine dans l'addiction à l'alcool :

- **Bogenschutz et al (2022): “Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder”(127)**

### Résumé de l'étude :

Cette étude est menée par l'équipe de Bogenschutz au Centre pour la Médecine Psychédélique du Département de Psychiatrie de l'Université de New York aux Etats-Unis et publiée dans le journal « JAMA Psychiatry ».

Il s'agit d'un essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle et multi-centrique pour évaluer l'efficacité de la thérapie assistée à la psilocybine dans le traitement de l'addiction à l'alcool par rapport à un placebo.

95 patients ont été randomisés pour recevoir 12 semaines de psychothérapie avec soit 2 doses à la 4<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> semaine soit de psilocybine (49 patients) soit un placebo actif la diphenhydramine (46 patients).

Le critère de jugement principal d'efficacité était le pourcentage de jours de forte consommation d'alcool au cours des 32 semaines après la première intervention.

Le pourcentage de jours de forte consommation d'alcool dans le groupe psilocybine était de 9,7% versus 23,6% dans le groupe diphenhydramine avec une différence significative entre les deux groupes 13.9% (95% CI, 3.0–24.7 ; P = .01). La consommation quotidienne moyenne d'alcool était également plus basse dans le groupe psilocybine.

Aucun effet indésirable majeur lié à la psilocybine n'a été observé.

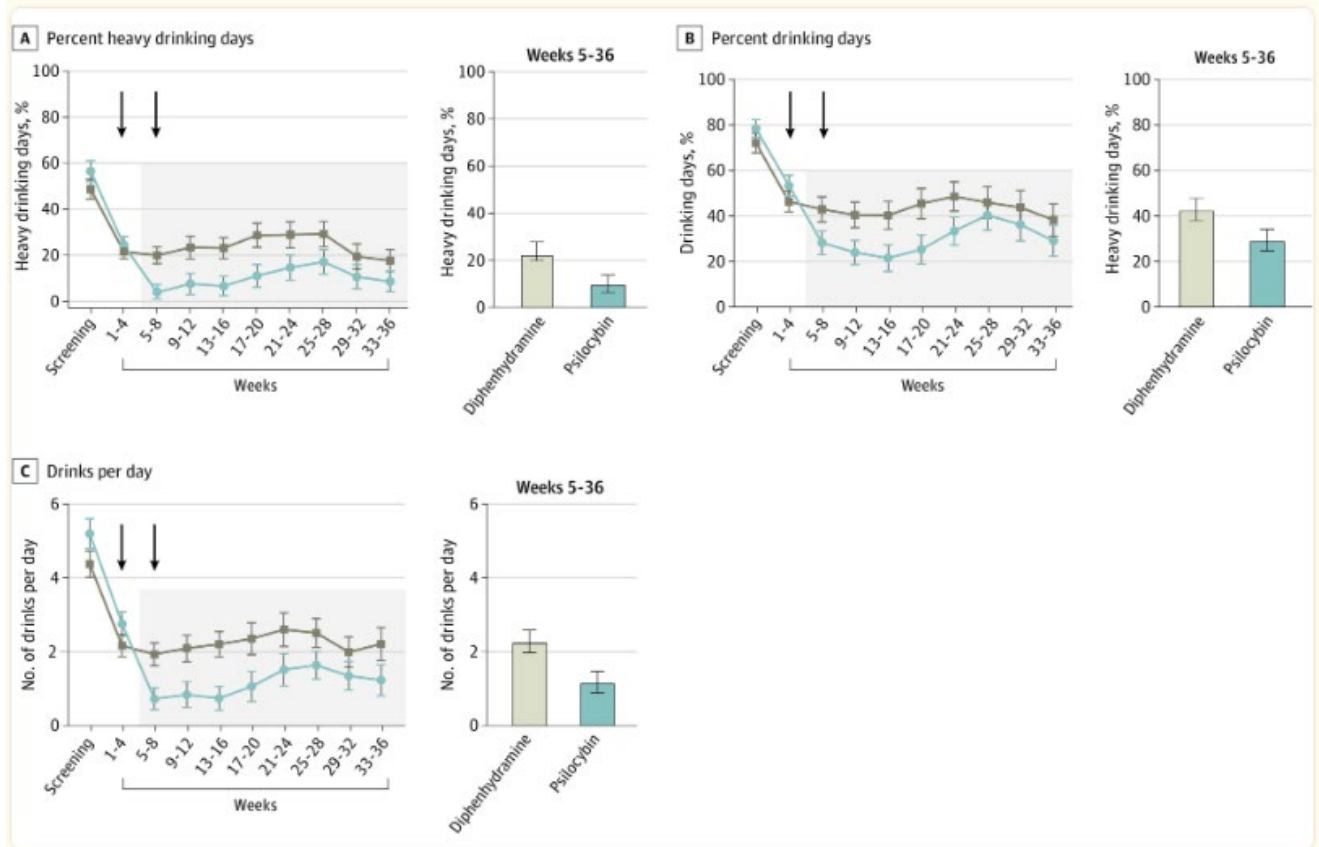


Figure 44 Evolution des mesures de consommation d'alcool après l'intervention

### Sélection des patients :

#### Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 25 à 65 ans
- Diagnostic de dépendance à l'alcool selon le DSM-IV avec au moins 4 jours de consommation forte dans les 30 derniers jours ( $\geq 5$  verres par jour pour les hommes et  $\geq 4$  verres par jour pour les femmes)
- Désir d'arrêter ou diminuer leur consommation
- Pas de traitement en cours pour la dépendance à l'alcool
- Avoir un proche qui peut les accompagner et passer la nuit avec eux après les séances de psilocybine

Critères d'exclusion :

Psychiatriques :

- Trouble psychiatrique sévère : trouble psychotique, trouble bipolaire, épisode dépressif caractérisé en cours, trouble de stress post-traumatique en cours, risque suicidaire élevé ou antécédent de tentative de suicide grave.
- Antécédent familial au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré de trouble psychotique ou trouble bipolaire
- Trouble neurocognitif
- Trouble lié à l'usage d'une substance en cours ou dans la dernière année
- Usage d'hallucinogènes dans la dernière année ou plus de 25 fois au cours de la vie
- Trouble de personnalité sévère, facteur de stress important ou faible soutien social (risque important de réaction indésirable émotionnelle ou comportementale aux effets de la psilocybine)

Non psychiatriques :

- Anomalies significatives à l'ECG (signes d'ischémie ou QT allongé)
- Anomalies significatives du bilan biologique
- Grossesse ou allaitement
- Pathologie médicale contre-indiquée : troubles convulsifs, altération significative de la fonction hépatique, maladie coronarienne, antécédents d'arythmie, insuffisance cardiaque, hypertension non contrôlée (supérieure à 165/95 mmHg), antécédents d'AVC, asthme sévère, hyperthyroïdie, glaucome à angle fermé,

ulcère gastroduodéal sténosant, obstruction pyloro-duodénale, hypertrophie bénigne de la prostate symptomatique ou obstruction du col vésical.

- Médicaments contre-indiqués en cours (risque d'interaction avec les effets de la psilocybine) : traitement psychotrope ou traitement antiépileptique.

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Le protocole de psychothérapie est basé sur le modèle développé par l'équipe de l'étude dans une publication précédente(109) qui comprend des éléments d'entretien motivationnel et de TCC pour le traitement de la dépendance à l'alcool avec des séances de préparation et d'intégration pour les séances de psilocybine.

Tous les patients ont eu 12 séances hebdomadaires de psychothérapie avec une équipe de 2 thérapeutes (dont un psychiatre) : 4 séances avant la première séance de psilocybine, 4 séances entre les 2 séances de psilocybine, et 4 séances après la 2<sup>e</sup> séance de psilocybine.

La psilocybine était donc administrée à la 4<sup>e</sup> semaine et 8<sup>e</sup> semaine et une séance de psilocybine supplémentaire optionnelle était proposée après la fin de l'étude à la 38<sup>e</sup> semaine avec 4 séances d'intégration supplémentaires.

Thérapeutes :

A chaque patient était attribué un duo de thérapeutes : 1 thérapeute spécialisé dans la psychothérapie spécifique à la dépendance à l'alcool et 1 thérapeute spécialisé dans la thérapie assistée à la psilocybine. Il était préférable que chaque diade de thérapeutes soit constituée d'un homme et d'une femme, sinon que le genre des thérapeutes ne soit pas différent de celui du patient.



Tous les thérapeutes devaient avoir un niveau d'étude master et au moins 1 des thérapeutes dans chaque diade devait être un médecin.

Chaque thérapeute devait suivre une formation spécifique à la thérapie de la dépendance à l'alcool et à la thérapie assistée à la psilocybine avec la lecture d'un manuel de thérapie et 3 jours de formation pratique. 1 journée supplémentaire de formation était proposée aux thérapeutes formés à la thérapie assistée à la psilocybine et 2 journées de formation supplémentaires pour les thérapeutes formés à la thérapie pour la dépendance à l'alcool. Les thérapeutes étaient ensuite évalués lors d'une simulation. Lors de l'étude les thérapeutes étaient sous la supervision des cliniciens de l'étude qui évaluaient leur adhésion au modèle thérapeutique et des réunions hebdomadaires de supervision en groupe étaient proposées pour discuter des cas des patients.

| Study period                      | Week     | Treatment                   |   | Assessment |
|-----------------------------------|----------|-----------------------------|---|------------|
| Period 1                          | -4 to -1 |                             |   | Screening  |
| Pre-treatment                     | -1 to 0  |                             |   | Baseline   |
| Period 2                          | 0        | 1 (META)                    |   |            |
| Pre-Randomization                 | 1        | 2 (META)                    |   |            |
|                                   | 2        | 3 (PSI)                     |   |            |
|                                   | 3        | 4 (PSI)                     |   |            |
| Period 3<br>Double-blind<br>Phase | 4        | Psilocybin<br>25mg/70kg     | 5 (PSI)<br>Diphenhydramine<br>50 mg       | 4 weeks    |
|                                   | 4.1      |                             | 6 (PSI)                                   |            |
|                                   | 5        |                             | 7 (META)                                  | 5 weeks    |
|                                   | 6        |                             | 8 (META)                                  |            |
|                                   | 7        |                             | 9 (PSI)                                   |            |
|                                   | 8        | Psilocybin<br>25-40mg/70kg* | 10 (PS1)<br>Diphenhydramine<br>50-100 mg* | 8 weeks    |
|                                   | 8.1      |                             | 11 (PSI)                                  |            |
|                                   | 9        |                             | 12 (META)                                 | 9 weeks    |
|                                   | 10       |                             | 13 (META)                                 |            |
|                                   | 12       |                             | 14 (META/PSI)                             | 12 weeks   |
|                                   | 24       |                             |   | 24 weeks   |

Protocol#113080-02 NYUIRB#s1400614 Vers

|   |      |                             |                                     |          |
|---|------|-----------------------------|-------------------------------------|----------|
|   | 36   |                             |                                     | 36 weeks |
| Period 4<br>Open-label<br>Extension phase | 37   |                             | 15 (PSI)                            |          |
|   | 38   | Psilocybin<br>25-40mg/70kg* | 16 (PSI)<br>Psilocybin<br>25mg/70kg | 38 weeks |
|   | 38.1 |                             | 17 (PSI)                            |          |
|   | 39   |                             | 18 (META/PSI)                       | 39 weeks |
|   | 42   |                             | 19 (META/PSI)                       | 42 weeks |
|   | 54   |                             |                                     | 54 weeks |

Figure 45 Schéma du protocole thérapeutique de l'étude

Préparation :

2 séances de préparation à la psilocybine étaient proposées avant la première session de psilocybine et 1 séance de préparation avant la 2<sup>e</sup> session de psilocybine.

Les séances pouvaient se tenir par visio-conférence en cas d'impossibilité du patient à se déplacer.

Les objectifs de la 1<sup>ère</sup> séance de préparation :

- Expliquer le déroulement et les objectifs du traitement
- Discuter de l'histoire du patient, de ses difficultés actuelles et de ses valeurs
- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance

Les objectifs de la 2<sup>e</sup> séance de préparation :

- Discuter des motivations et des intentions du patient pour le traitement
- Psychoéducation sur les effets de la psilocybine et des potentiels effets indésirables psychologiques et physiologiques et leur gestion
- Identification d'objets personnels signifiants que le patient pourrait apporter le jour de la séance (photo, image, objet religieux etc)
- Répondre à toutes les questions et préoccupations du patient

Objectifs de la 3<sup>e</sup> séance de préparation (avant la 2<sup>e</sup> séance de psilocybine) :

- Les thèmes abordés lors de la dernière séance de préparation sont revisités en fonction de l'expérience subjective du patient lors de sa première séance de psilocybine
- Décider avec le patient de la dose à administrer pour la 2<sup>e</sup> séance de psilocybine

Séances d'administration :

Avant l'administration de psilocybine les patients devaient réaliser un éthyotest négatif, une recherche de toxiques urinaires négative (sauf pour le cannabis), une prise de constantes normale et un test de grossesse négatif pour les femmes.

Il était conseillé aux patients de consommer un petit déjeuner léger au moins 1h avant la prise (étant donné le risque de nausées).

La psilocybine était administrée à partir de 9h du matin dans une pièce adaptée à l'administration de psychédéliques : environnement chaleureux et convivial plutôt qu'un environnement clinique froid. Les thérapeutes devaient rester présents tout le long de la séance pour une durée d'environ 8h ils pouvaient prendre des pauses mais seulement un thérapeute à la fois.

La psilocybine était administrée sous forme de capsules avec un dosage de 25mg/70kg à la première session et une dose supérieure de 30mg/70kg à la deuxième session si les patients étaient d'accord et qu'ils n'avaient pas d'effets indésirables significatifs à la première session. Afin de maximiser les chances d'avoir une expérience intense et significative en minimisant les chances de détresse psychologique la dose de psilocybine a été titrée entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>e</sup> session en fonction de la réponse subjective à la 1<sup>ère</sup> session. Si le patient avait un score MEQ (Mystical Experience Questionnaire)  $\geq 0,6$  à la 1<sup>ère</sup> séance suggérant une bonne réponse subjective il recevait une dose de 30mg/70kg à la 2<sup>e</sup> séance. Si le score MEQ était  $\leq 0,6$  à la 1<sup>ère</sup> séance, la dose de la 2<sup>ème</sup> séance était majorée à 40mg/70kg.

La 2<sup>ème</sup> séance de psilocybine était annulée si le patient le souhaitait ou en cas d'apparition d'effet indésirable significatif.

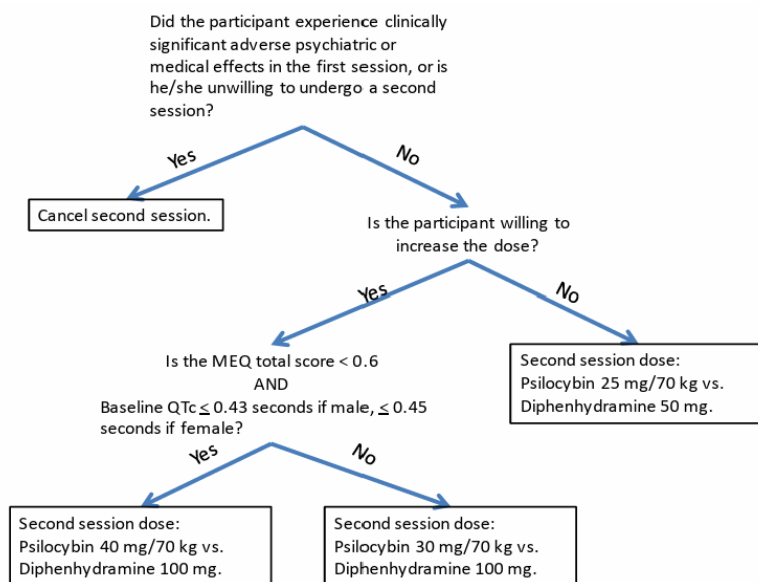


Figure 46 Algorithme pour la détermination du dosage de la 2<sup>ème</sup> séance de psilocybine

Pendant la séance de psilocybine les patients étaient encouragés à s’allonger sur un divan avec un masque pour les yeux et un casque de musique avec une liste d’écoute musicale standardisée pour l’étude. Ils avaient comme consigne de « faire confiance, s’ouvrir et lâcher prise » vis-à-vis de l’expérience plutôt que d’essayer de la diriger ou la contrôler.

Les thérapeutes avaient seulement un rôle de soutien non-directif envers le patient qu’ils pouvaient rassurer, soutenir, ancrer ou rediriger si nécessaire.

L’état mental du patient était régulièrement contrôlé de façon brève et les constantes étaient contrôlées toutes les 30min pendant les 3 premières heures puis de façon horaire.

A la fin de l’expérience (environ 6h après l’administration) les patients pouvaient discuter du contenu et du sens de leur expérience avec les thérapeutes puis il leur était

demandé de transcrire le récit de leur expérience afin d'en discuter lors des séances d'intégration.

Un médecin d'astreinte était joignable pendant toute la durée de la séance en cas d'urgence. Des médicaments d'urgence étaient à disposition pour l'hypertension (captopril 25 mg PO ou sublingual, clonidine 0.1 mg, or hydralazine 10 mg).

En cas de détresse anxieuse ou psychotique les thérapeutes devaient d'abord initier une réassurance verbale en 1<sup>ère</sup> intention puis en cas de persistance administrer du diazepam 5 à 10mg PO ou du lorazepam 1mg en IM en 2<sup>e</sup> intention à visée anxiolytique. En cas d'échec ou en cas de menace auto- ou hétéro-agressive une administration d'antipsychotique par olanzapine 5 à 10mg PO ou IM en 3<sup>e</sup> intention.

En cas de céphalées, du paracetamol 0,5-1g et/ou de l'ibuprofène 600-800mg peuvent être administrés PO en prise unique pendant la séance.

A la fin de la séance une évaluation médicale et psychiatrique du patient est réalisée afin de vérifier l'absence d'effets psychoactifs résiduels de la psilocybine avant d'autoriser le retour à domicile accompagné d'un proche qui passera la nuit avec le patient. En cas d'effets résiduels persistants après la fin de la séance contre-indiquant le retour à domicile (idées suicidaires, symptomatologie psychotique etc) le thérapeute doit rester avec le patient jusqu'à la résolution des symptômes ou le patient est orienté vers les urgences psychiatriques ou vers une hospitalisation en psychiatrie.

Séances d'intégration :

Une séance de debriefing est réalisée le lendemain de l'expérience.

Les objectifs de cette séance :

- Discuter du sens et des implications de l'expérience pour le patient : modifications de l'insight, des relations interpersonnelles, des valeurs, de la spiritualité
- Discuter dans un style motivationnel des effets de l'expérience sur la relation du patient avec l'alcool et son désir de modifier son comportement addictif.

### **Effets indésirables :**

Aucun effet indésirable majeur lié à la psilocybine n'a été rapporté.

119 événements indésirables mineurs liés à la prise de psilocybine ont été rapportés.

Les céphalées étaient fréquentes après l'administration de psilocybine chez 43,8% (21/48) des patients. L'anxiété et la nausée étaient fréquemment rapportés aussi.

2 patients ont reçu une dose de 10mg de diazepam PO pour un état anxieux lors de leur 2eme séance de psilocybine qui a été résolutif au bout de 45min et 210min. 1 patient a rapporté un épisode d'idées suicidaires passives pendant 15min lors d'une session de psilocybine qui a été résolutif sans séquelles.

Aucun trouble post-hallucinatoire persistant ou symptomatologie psychotique persistante n'ont été constatés lors de l'étude.

### **Conclusion :**

Cette étude a montré que la psychothérapie assistée à la psilocybine permet de réduire de façon significative et persistante la consommation d'alcool chez des patients alcoolo-dépendants par rapport à une psychothérapie avec un placebo efficace allant dans le

sens des études historiques sur la thérapie assistée aux psychédéliques dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

Aucun effet indésirable majeur n'a été observé mais il faut rappeler que les patients ont été soigneusement sélectionnés pour l'étude et des mesures de sécurité ont été mises en place (encadrement psychothérapeutique avec des thérapeutes formés, médicaments d'urgence, présence médicale, etc) ce qui limite la généralisabilité des résultats dans un autre contexte.

Les forces de l'étude sont qu'il s'agit d'une étude randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle multicentrique avec la plus grande taille d'échantillon parmi toutes les études cliniques sur la psilocybine. La psychothérapie utilisée dans l'étude était standardisée et l'adhérence au modèle a été évaluée. Les effets bénéfiques observés dans le groupe psilocybine ont dépassé les effets bénéfiques significatifs observés dans le groupe placebo.

Les limites de l'étude concernent le choix du placebo la diphenhydramine qui était inefficace pour maintenir l'insu pour les patients. Les biais d'attente ont donc pu influencer les résultats. Ensuite la population d'étude présentait une consommation d'alcool moins importante que dans la plupart des études pour le traitement de la dépendance à l'alcool. Enfin le suivi des patients de l'étude était limité à 32 semaines ce qui ne permet pas d'évaluer le risque de rechute au long cours, vu que la dépendance à l'alcool présente des risques de rechute importants.



- **Bogenschutz et al (2015): “Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study” (128)**

### **Résumé de l'étude :**

Cette étude a été menée par l'équipe de Bogenschutz au Département de Psychiatrie de l'Université du Nouveau-Mexique aux Etats Unis publiée dans le « Journal of Psychopharmacology ».

Il s'agit d'une étude pilote de faisabilité en ouvert pour évaluer le potentiel thérapeutique et la sécurité de la thérapie assistée à la psilocybine dans la dépendance à l'alcool.

10 patients alcoolo-dépendants ont reçu 1 ou 2 doses de psilocybine avec des séances de psychothérapie.

Le critère de jugement principal était l'évolution du pourcentage de jours de consommation forte d'alcool.

Une réduction significative de la consommation d'alcool est obtenue chez les patients après le traitement par psilocybine avec un effet persistant jusqu'à 36 semaines.

L'intensité des effets de la psilocybine étaient prédictifs de la réponse thérapeutique.

Aucun effet indésirable significatif n'a été observé.

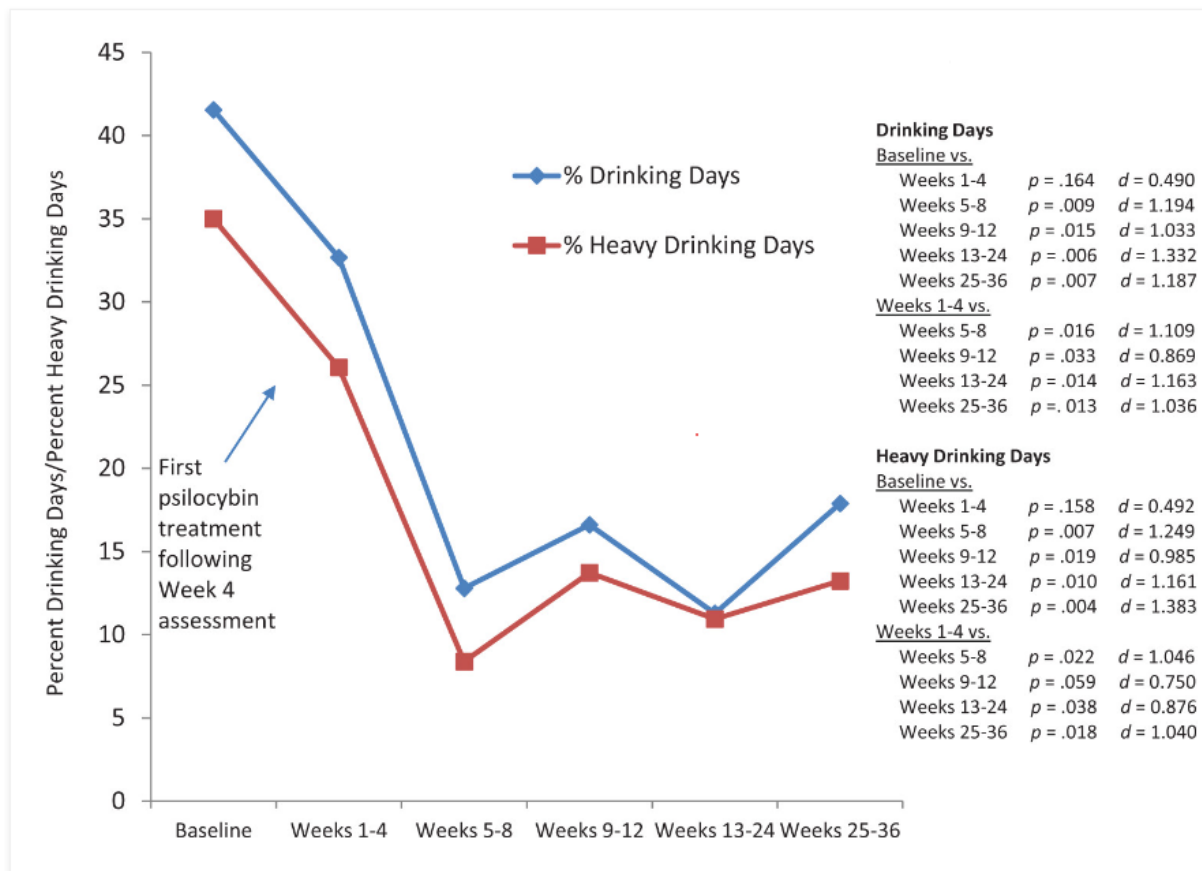


Figure 47 Evolution de la consommation d'alcool avant et après l'intervention par psilocybine

### Sélection des patients :

Avant l'inclusion les patients devaient passer une évaluation médicale avec un interrogatoire et un examen clinique général, un ECG, un bilan biologique général avec les marqueurs de grossesse, une bandelette urinaire et un IMC et une évaluation psychiatrique avec un entretien et le SCID-IV.

### Critères d'inclusion :

- Adultes âgés de 25 à 65 ans
- Diagnostic de dépendance à l'alcool selon le DSM IV
- Au moins 2 journées de forte consommation d'alcool dans les 30 derniers jours

Critères d'exclusion :

- Antécédent familial de trouble psychotique, trouble bipolaire ou de suicide
- Antécédent personnel d'abus de substance
- Antécédent d'usage d'hallucinogènes dans les 30 derniers jours ou plus de 10 fois au cours de la vie
- Les patients devaient être abstinents d'alcool le jour de la séance de psilocybine mais pas dans un état de sevrage alcoolique

**Modalités psychothérapeutiques :**

Tous les patients ont reçu un module de psychothérapie en 12 séances hebdomadaires sur 12 semaines, basé sur un manuel de thérapie standardisé. 2 séances d'administration de psilocybine étaient réalisées à la 4<sup>ème</sup> semaine et à la 8<sup>ème</sup> semaine. Parmi les 12 séances de psychothérapie il y avait 7 séances basées sur la thérapie motivationnelle, 3 séances de préparation à l'expérience de psilocybine et 2 séances d'intégration.

Thérapeutes :

Les séances de psychothérapie étaient menées par une équipe de 2 thérapeutes : 1 thérapeute qui conduisait les séances de thérapie motivationnelle et 1 thérapeute qui conduisait les séances de psychothérapie assistée à la psilocybine. Cependant les 2 thérapeutes étaient présents pour les séances de psychothérapie assistée à la psilocybine et aux sessions de psilocybine.

Administration :

Avant la prise de psilocybine il y avait un contrôle des constantes, une recherche de toxiques urinaires et un éthylotest. Les patients devaient être abstinents d'alcool depuis au moins 24h mais ne devaient pas présenter de signes de sevrage alcoolique.

La session de psilocybine avait lieu dans une pièce spécialement aménagée comme une salle de séjour ou un salon.

La psilocybine était administrée sous forme de capsules par voie orale à la dose de 0,3mg/kg (dose modérée) à la première session et 0,4mg/kg (dose élevée) à la deuxième session. La dose modérée était maintenue lors de la deuxième session si le patient le souhaitait ou s'il avait eu des effets indésirables significatifs à la 1<sup>ère</sup> session ou s'il avait eu une expérience très forte à la 1<sup>ère</sup> session (score MEQ très élevé).

Les patients étaient encouragés à s'allonger sur un divan avec un masque pour les yeux et un casque de musique avec une liste d'écoute musicale standardisée et de diriger leur attention vers leur expérience intérieure.

Les 2 thérapeutes accompagnants devaient rester présents tout le long de la séance (environ 8h) pour apporter un soutien non-directif en cas de besoin.

Des médicaments d'urgence étaient à disposition pour traiter une crise hypertensive (nitroglycérine 0,4mg en sublingual), une crise d'angoisse (lorazepam 1 à 2mg PO ou IM), un épisode psychotique aigu (ziprasidone 10-20mg).

A la fin de l'expérience induite par la psilocybine un entretien d'évaluation était réalisé afin d'examiner l'état mental du patient avant d'autoriser le retour à domicile. Le patient devait rentrer accompagné d'un proche qui devait passer la nuit avec lui.

### **Effets indésirables :**

Aucun effet indésirable majeur n'a été observé.

5 patients ont rapporté de légères céphalées résolutive dans les 24h après l'administration de psilocybine.

1 patient a eu des nausées avec un épisode de vomissements pendant une session de psilocybine.

1 patient a rapporté une insomnie dans la nuit suivant la session de psilocybine.

Aucun patient n'a nécessité le recours à une intervention médicale ou médicamenteuse lors des séances.

Aucun usage illicite d'hallucinogène n'a été rapporté pendant l'étude.

### **Conclusion :**

Cette étude de faisabilité montre que la psychothérapie assistée à la psilocybine peut entraîner une réduction significative de la consommation d'alcool chez des patients dépendants à l'alcool et que l'intervention est bien tolérée.

Les améliorations significatives dans la dépendance à l'alcool ont été observées seulement après la première séance de psilocybine alors que les patients avaient déjà reçu 4 semaines de psychothérapie, ce qui est en faveur de l'effet thérapeutique important de la psilocybine.

Une forte corrélation a également été observée entre les mesures d'intensité de l'expérience induite par la psilocybine et les résultats thérapeutiques (notamment la qualité mystique de l'expérience) ce qui semble être prédictif de la réponse thérapeutique.

Les mesures d'intensité de l'expérience subjective induite par la psilocybine chez ces patients alcoolo-dépendants sont en moyenne plus faible que les mesures d'intensité de l'expérience chez des sujets sains dans d'autres études.(88) Cela suggère que les patients alcoolo-dépendants nécessitent des doses plus élevées de psychédéliques pour obtenir une réponse efficace, tel que rapporté dans les études historiques.

Limites :

Faible taille d'échantillon, une absence de groupe contrôle ou d'insu et une absence de vérification biologique de la consommation d'alcool rapportée par les patients. Il est donc difficile de distinguer les effets indépendants de la psychothérapie, de la psilocybine et des biais d'attente.

Psilocybine dans l'addiction au tabac :

- **Garcia-Romeu et al (2014): “Pilot Study of the 5-HT<sub>2A</sub>R Agonist Psilocybin in the Treatment of Tobacco Addiction”**

**Résumé de l'étude :**

Cette étude a été menée par l'équipe de Albert Garcia Romeu, Roland Griffiths et Matthew Johnson au Département de Psychiatrie et de Neurosciences de la faculté de médecine de l'Université Johns Hopkins à Baltimore, Maryland aux Etats-Unis et publiée dans le « Journal of Psychopharmacology ».

Il s'agit d'une étude pilote en ouvert qui vise à examiner la faisabilité, la sécurité et l'efficacité potentielle de l'adjonction du traitement par psilocybine au traitement du sevrage tabagique chez des patients avec une addiction au tabac.

15 patients fumeurs ont reçu une dose modérée (20mg/70kg) et une dose élevée (30mg/70kg) de psilocybine dans le cadre d'une thérapie comportementale et cognitive pour l'arrêt du tabac structurée sur 15 semaines.

Les critères de jugement principaux étaient les mesures de sevrage tabagique : monoxide de carbone (CO) expiré, cotinine urinaire, le TLFB (Timeline Follow-Back), QSU (Questionnaire of Smoking Urges), SASE (Smoking Abstinence Self-Efficacy Scale), WSWS (Wisconsin Smoking Withdrawal Scale).

Les critères de jugements secondaires étaient les mesures de sécurité : VEQ (Visual Effects Questionnaire), entretien d'évaluation des céphalées, Echelle d'expérience mystique, SOCQ (States of Consciousness Questionnaire), PEQ (Persisting Effects Questionnaire).

80% (12/15) patients ont montré une abstinence vérifiée par des marqueurs biologiques à 6 mois de suivi.



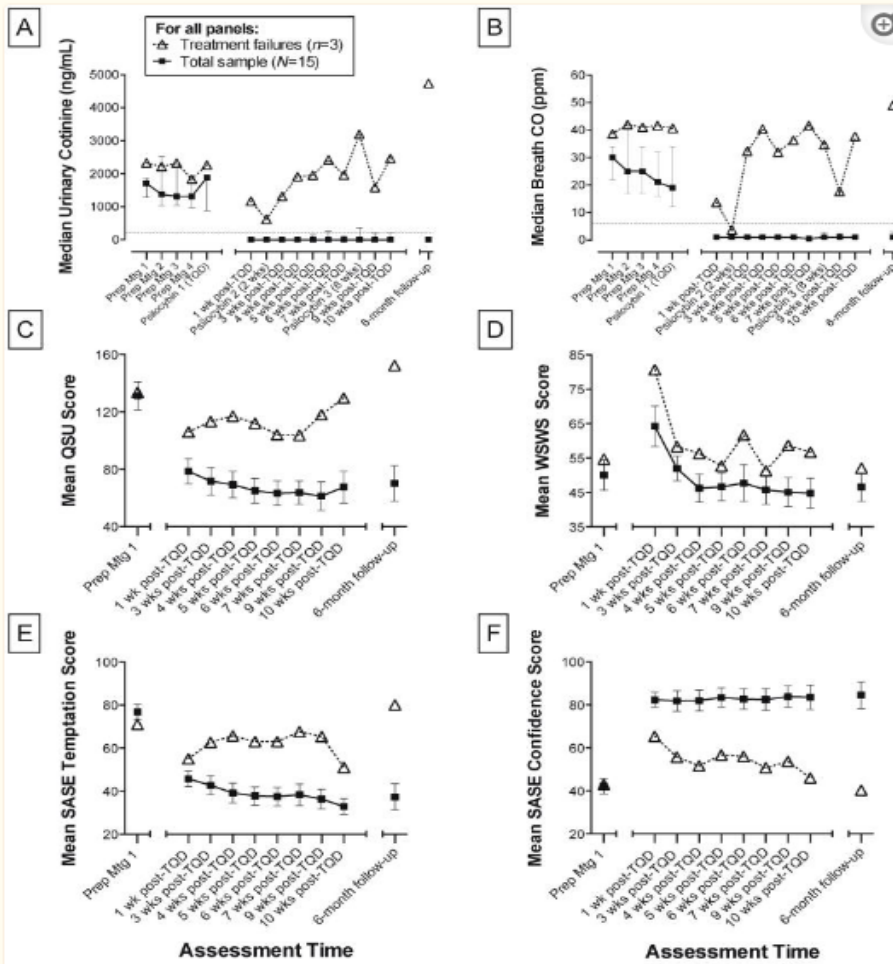


Figure 1

Smoking cessation measures. Median (interquartile range) of urinary cotinine (A) and breath CO (B) at all time points are shown. Prep Mtg=Preparation Meeting, TQD=Target Quit Date. Threshold values for determining non-smoking status are indicated at dotted line (<200ng/mL cotinine; ≤6ppm breath CO). Mean (SEM) of Questionnaire on Smoking Urges (QSU) scores (C), Wisconsin Smoking Withdrawal Scale (WSWS) scores (D), Smoking Abstinence Self-Efficacy (SASE) temptation (E) and confidence (F) scores at Prep Mtg 1, at 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, and 10 weeks post-TQD, and at 6-month follow-up are shown. C, The QSU contains 32 items (e.g., "Smoking would make me feel happier now"), rated on a 7-point scale ranging from *strongly disagree*, to *strongly agree* (Range=32–224). D, The WSWS contains 28 items (e.g., "I have been tense or anxious") rated on a 5-point scale ranging from *strongly disagree*, to *strongly agree* (Range=28–140). E, The SASE assesses temptation to smoke and confidence in smoking abstinence (F) in 20 hypothetical situations (e.g., "At a bar or cocktail lounge having a drink") rated on a 5-point scale ranging from *not at all*, to *extremely* (Range=20–100).

Figure 48 Evolution des mesures d'abstinence après l'intervention

Sélection des patients :

A l'inclusion les patients devaient passer un bilan médical avec un entretien médical, évaluation psychiatrique, examen clinique, ECG, bilan biologique général, bandelette urinaire.

Critères d'inclusion :

- Tabagisme actif avec au moins 10 cigarettes par jour
- Absence de problèmes de santé
- Plusieurs tentatives de sevrage échouées
- Désir de sevrage actuel

Critères d'exclusion :

- Antécédent personnel et familial de trouble psychotique ou bipolaire
- Antécédent de trouble lié à l'usage de substance dans les 5 dernières années

### **Modalités psychothérapeutiques :**

Un module thérapeutique de 15 semaines pour l'arrêt du tabac était employé pour l'étude avec une administration de psilocybine lors de la 5e, 7e et 13e semaine.

Thérapeutes :

Chaque participant était assigné à une équipe de 2 ou 3 thérapeutes qui ont conduit la thérapie et accompagné les séances de psilocybine.

Chaque équipe de thérapeute comprenait au moins 1 docteur en psychologie formé dans la conduite de la thérapie de l'étude et dans l'encadrement des séances de psilocybine.

Préparation :

Les 4 premières visites hebdomadaires consistaient en une thérapie cognitivo-comportementale basée sur le programme « Quit For Life ». Chaque session débutait par une séance de relaxation avec le bodyscan puis les patients élaboraient leurs principales motivations pour le sevrage tabagique dans une déclaration motivationnelle brève. Les participants devaient également sentir une huile parfumée à chaque séance et qu'ils pouvaient ensuite sentir chez eux à chaque fois qu'ils ressentent un craving. Un exercice de visualisation guidée était enfin conduit à la fin de chaque séance. Lors de chacune de ces séances une préparation à la séance de psilocybine était également réalisée avec pour objectifs :

- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance
- Discuter de l'histoire du patient, de ses relations interpersonnelles, de son mode de vie, de ses valeurs et croyances
- Psychoéducation sur les effets de la psilocybine et le déroulement des séances

Administration :

La première séance de psilocybine à la 5e semaine correspondait à la date cible pour le sevrage. Une dose modérée de psilocybine de 20mg/70kg était administrée ce jour-là. Les patients poursuivaient ensuite les visites hebdomadaires de thérapie cognitivo-comportementale et d'intégration/préparation et à la 7e semaine une deuxième dose de psilocybine élevée (30mg/70kg) était administrée (sauf si le patient préférait une dose modérée). Une séance de psilocybine supplémentaire optionnelle était proposée à la 13e semaine.

Les 2e et 3e séances de psilocybine étaient proposées pour offrir des chances supplémentaires aux patients pour se sevrer et pour consolider leur motivation pour l'abstinence au long cours.

Ce schéma de doses multiples et croissantes est basé sur les études historiques de traitements du sevrage assisté aux psychédéliques afin d'étendre la période des effets positifs liés à l'expérience notamment pendant les premières semaines après l'abstinence où le risque de rechute est le plus important. Ce schéma multiple permet également d'augmenter la probabilité d'avoir une expérience mystique transformatrice. Les patients devaient consommer un petit-déjeuner léger avant l'expérience et une recherche de toxiques urinaires était réalisée avant la prise et les patients devaient énoncer leur déclaration motivationnelle brève pour l'arrêt du tabac.

Les séances de psilocybine étaient menées dans une pièce esthétiquement agréable de type salon ou salle de séjour en présence de 2 thérapeutes (au moins 1 thérapeute devait rester présent) pendant toute la durée de la séance (environ 8h). Les patients étaient encouragés à s'allonger sur un divan et à mettre un masque sur les yeux (pour éviter les distractions sensorielles visuelles) et à utiliser un casque de musique avec une liste d'écoute spécialement conçue pour l'expérience. Les patients étaient aussi encouragés à focaliser leur attention sur leur expérience intérieure tout le long de la séance. Les thérapeutes accompagnant la séance avaient un rôle de soutien interpersonnel de manière non-directive pour gérer les effets indésirables liés à la prise de psilocybine. La pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient surveillées de façon horaire. Un médecin d'astreinte était joignable et des médicaments d'urgence étaient à disposition en cas d'effet indésirable psychiatrique ou cardiovasculaire.

A la fin de chaque séance ils devaient participer à un exercice de visualisation guidée dans le cadre de la thérapie cognitivo-comportementale, et devaient transcrire le récit de leur expérience afin d'en discuter le lendemain avec les thérapeutes.

Intégration :

Après l'expérience des visites d'intégration étaient prévues le lendemain de chaque session et de façon hebdomadaire pour un total de 19 visites afin de discuter de l'expérience de psilocybine.

Les patients recevaient un appel téléphonique bref quotidien (<5 min) pendant les 2 semaines suivant la séance de psilocybine afin d'encourager l'abstinence.

### **Effets indésirables :**

Durant les 42 séances de psilocybins conduites dans cette étude aucun effet indésirable majeur nécessitant une intervention médicale ou médicamenteuse n'a eu lieu.

Les effets indésirables mineurs rapportés comprenaient une sensation de peur, peur de devenir fou, et de clausturation transitoire chez 40% (6/15) des patients. Ces effets étaient gérés par le soutien interpersonnel des thérapeutes pendant l'expérience et ont été résolutifs.

Des céphalées transitoires étaient rapportées par 8 patients qui sont survenus en moyenne 6,2h après l'administration de psilocybine et ont duré en moyenne 5,8h d'une intensité moyenne de 2,6/5, résolutifs avec la prise d'antalgiques en vente libre.

Des élévations légères de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque qui ont atteint leur pic entre 1,5h et 2,5h après l'administration de psilocybine ont été

observées. Le pic moyen de PAS était de 153 (134–173) mmHg et de PAD à 87 (11; 72–105) mmHg et de fréquence cardiaque à 87 (11; 66–120)bpm.

Aucun trouble post-hallucinatoire persistant n'a été rapporté jusqu'à 6 mois après l'administration de psilocybine.

### **Conclusion :**

Cette étude pilote a démontré la faisabilité, la sécurité et le potentiel thérapeutique de l'adjonction de psilocybine au traitement du sevrage tabagique.

Il s'agit de la première étude contemporaine évaluant le potentiel thérapeutique des psychédéliques dans le traitement des addictions depuis les études historiques des années 60 et 70 qui allaient dans le même sens (dans l'addiction à l'alcool et aux opiacés). Cela suggère l'implication de mécanismes psychologiques et biologiques d'ordre supérieur des psychédéliques pour le traitement des addictions en général. Etant donné la conception en ouvert sur un faible échantillon l'interprétation des résultats est limitée mais le résultat de 80% d'abstinence à 6 mois est néanmoins considérablement supérieur que les traitements classiques du sevrage tabagique (24,9% à 26,3% pour le bupropion et 33,5% à 35,3% pour la varénicline associés à une psychothérapie et 17,2% pour la TCC seule au bout de 6 mois). Les patients de l'étude ont cependant eu des contacts beaucoup plus nombreux avec les thérapeutes (visites hebdomadaires et appels téléphoniques quotidiens pendant 2 semaines). Les effets indésirables mineurs étaient transitoires et la plupart pouvaient être gérés par l'intervention des thérapeutes accompagnant la séance de psilocybine, ce qui représente un avantage par rapport aux traitements pharmacologiques classiques du sevrage tabagique comme le bupropion ou la varénicline.

Une des problématiques du traitement concerne le potentiel d'abus des substances hallucinogènes dans le traitement de l'addiction à une autre substance. Or il a été démontré que les psychédéliques ne sont pas des substances addictogènes et un des patients de l'étude a rejeté une 3<sup>e</sup> séance d'administration optionnelle de psilocybine.

Limites :

L'échantillon d'étude n'était pas très représentatif de la population en termes de genre, niveau d'éducation et d'origine culturelle.

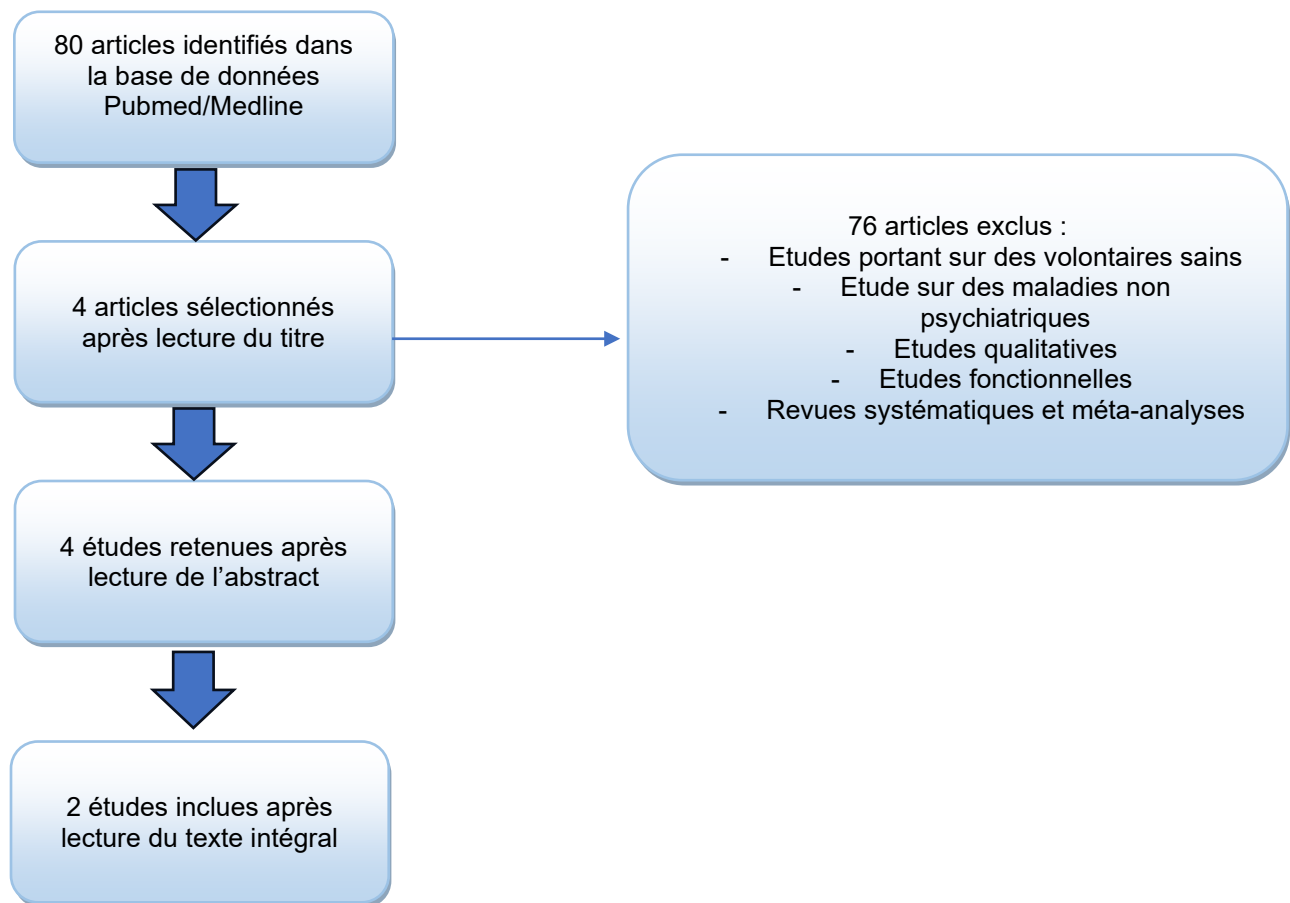
Cette étude indique donc que l'usage des psychédéliques dans le traitement des addictions mérite donc d'être étudié dans le cadre d'investigations plus poussées.

## LSD :

La recherche dans la base de données PUBMED/MEDLINE avec le terme MeSH « LSD » incluant toutes les études cliniques, revues systématiques ou méta-analyses de 1990 à au 1<sup>er</sup> décembre 2023 a retrouvé 80 articles.

Les études portant sur des sujets sains, des sujets non atteints de troubles psychiatriques, les études qualitatives et les revues ont été exclues.

Les études sont retenues pour évaluer les modalités psychothérapeutiques de la thérapie assistée au LSD et sont synthétisées dans le tableau suivant.





Les données de chaque étude sont extraites de la façon suivante :

- 1) Titre, auteurs, journal de publication
- 2) Design et objectif de l'étude
- 3) Critères de sélection de la population d'étude (critères d'inclusion, critères d'exclusion)
- 4) Schéma posologique et modalités psychothérapeutiques de l'intervention thérapeutique par psilocybine
- 5) Effets indésirables et données de sécurité
- 6) Résultats d'efficacité de l'intervention par psilocybine
- 7) Conclusions et limites de l'étude

|                                | Objectif et design de l'étude   | Population de l'étude  | Dosage   | Modalités psychothérapeutiques  | Résultats d'efficacité   | Effets indésirables   | Limites de l'étude  |
|--------------------------------|---|--|--|---|--|---|---|
| <b>Holze et al (2023)(129)</b> | <p>Etude randomisée contrôlée bi-centrique en double aveugle contre placebo avec un design en crossover dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thérapie assistée par LSD chez des patients souffrant de trouble anxieux lié ou non à une maladie grave menaçant le pronostic vital.</p> <p>42 patients sont randomisés pour recevoir soit 2 doses de 200mcg de LSD soit 2 doses de placebo puis l'inverse dans un ordre randomisé.</p> | <p>42 Patients ≥ 25 ans avec une maladie grave menaçant le pronostic vital et une anxiété sévère (score STAI ≥ 40) OU un trouble anxieux selon le DSM IV sans maladie grave.</p> <p>Arrêt de tout ISRS au moins 2 semaines avant l'intervention</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif</p> | <p>Solution buvable par voie orale. 2 doses de 200mcg à 6 semaines d'intervalle.</p> | <p>Modèle basé sur la thérapie psycholytique</p> <p>1 thérapeute par patient pour les séances de psychothérapie</p> <p>2 thérapeutes par patient pour les séances d'administration.</p> <p>Préparation : 1 visite avant la première session d'administration et 1 visite entre les 2 sessions.</p> <p>Administration (9h) : Dans une pièce calme et confortable. En présence de 2 thérapeutes (1 homme et 1 femme). Patient allongé ou assis avec un masque sur les yeux et une liste d'écoute musicale. Expérience en 3 phases. Retour à domicile accompagné d'un proche ou nuitée sur place.</p> <p>Intégration : 3 visites d'intégration à 2 semaines, 8 semaines et 16 semaines après la 2e session. Un appel</p> | <p>Des réductions significatives des scores d'anxiété STAI sont obtenus à 16 semaines après le traitement par LSD -16.2 (95% CI, -27.8 à -4.5, d = -1.18, p = .007) ainsi que des scores de dépression HAM-D -7.0 (95% CI, -10.8 à -3.2, d = -1.1, p = .0004) et BDI -6.1 (95% CI, -11.4 to -0.9, d = -0.72, p = .02).</p> | <p>1 seul effet indésirable majeur lié au traitement : anxiété et délire aigu transitoire traités par lorazepam puis olanzapine.</p> <p>Effets indésirables mineurs : anxiété (7% des patients), la nausée (10% des patients), des céphalées (2% des patients).</p> <p>La dose de LSD a été réduite de 200mcg à 100mcg chez 3 patients (7% des patients) qui ont trouvé les effets trop intenses.</p> <p>Une élévation modérée de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.</p> | <p>-Nombreux critères de sélection</p> <p>-Patients et thérapeutes très motivés pour adhérer au cadre long et intensif de l'étude</p> <p>- Placebo inactif (levée de l'insu) et pas d'évaluation de l'effet d'attente (biais d'attente)</p> <p>-Effet de report lié au crossover dans le groupe qui a reçu le LSD en premier</p> <p>-Suivi limité à 16 semaines</p> |

|                                 |  |  |   |   |  |   |   |
|---------------------------------|--|--|---|---|--|---|---|
|                                 |  |  |   | téléphonique<br>bref dans les<br>jours suivant<br>chaque<br>session<br>d'administrati<br>on.  |  |   |   |
| <b>Gasser et al (2014)(130)</b> | <p>Etude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie assistée au LSD dans le traitement de l'anxiété liée à une maladie grave menaçant le pronostic vital.</p> <p>12 patients souffrant d'anxiété liée à une maladie grave ont été randomisés pour recevoir soit 2 doses de 200mcg LSD avec 2 à 3 semaines d'intervalle (groupe de 8 patients) soit 2 doses de 20mcg de LSD suivi d'un crossover en ouvert pour recevoir 200mcg de LSD (groupe de 4 patients).</p> | <p>12 Patients avec un diagnostic de maladie grave menaçant le pronostic vital et une anxiété avec un score STAI <math>\geq 40</math></p> <p>Arrêt de tout antidépresseur ou anxiolytique au moins 2 semaines avant l'intervention</p> <p>Absence d'antécédent de trouble psychotique ou bipolaire, de risque suicidaire élevé, de trouble addictif, ou de trouble neurocognitif</p> | <p>Capsules orales de 200mcg de LSD</p> <p>2 séances d'administrati on à 2 ou 3 semaines d'intervalle</p> | <p>2 co-thérapeutes par patient (1 homme et 1 femme)</p> <p>Préparation : 2 séances de préparation</p> <p>Administration (8h) : Dans une pièce calme et agréable. En présence des 2 thérapeutes. Patient allongé ou assis concentré sur son expérience intérieure avec une liste d'écoute musicale. Echange brefs avec les thérapeutes pendant l'expérience. Débrief avec les thérapeutes à la fin de l'expérience.</p> <p>Intégration : 3 séances d'intégration de 60 à 90 minutes</p> | <p>Le critère de jugement principal était le score STAI à 2 mois après l'intervention. Une réduction significative du score STAI est obtenue à 2 mois après l'intervention (<math>p=0,033</math>) avec une taille d'effet de 1,1 et persistants jusqu'à 12 mois.</p> | <p>Aucun effet indésirable majeur n'a été observé.</p> <p>La plupart des effets secondaires mineurs étaient transitoires et résolutifs à la fin de l'expérience de LSD.</p> <p>Quelques effets secondaires mineurs étaient persistants jusqu'au lendemain : illusions, sensation de frissons, détresse émotionnelle.</p> <p>3 patients ont reçu une dose de benzodiazépine (2 dans le groupe LSD et 1 dans le groupe placebo). 1 patient a reçu du paracétamol pour une céphalée modérée le lendemain de la prise de LSD.</p> <p>Il n'y avait pas de variation significative de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque lié à la prise de LSD.</p> | <p>-Petit échantillon</p> <p>-Nombreux critères d'exclusion</p> <p>-Risque de levée de l'insu avec le placebo (faible dose de LSD)</p> <p>-Suivi limité à 2 mois avant le crossover</p> |

## LSD dans le traitement du trouble anxieux lié ou non à une maladie

grave :

- **Holze et al (2023) : “Lysergic Acid Diethylamide–Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study”**(129)

### Résumé de l'étude :

Cette étude a été menée par l'équipe de Holze et Gasser au département de Psychiatrie de l'Université de Bâle en Suisse et à la clinique du Dr Peter Gasser à Soleure en Suisse et publiée dans la revue « Biological Psychiatry ».

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée bi-centrique en double aveugle avec un design en crossover dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thérapie assistée par LSD chez des patients souffrant de trouble anxieux lié ou non à une maladie grave menaçant le pronostic vital.

42 patients sont randomisés pour recevoir soit 2 doses de 200mcg de LSD soit 2 doses de placebo puis l'inverse 6 semaines après dans un ordre randomisé.

Le critère de jugement principal d'efficacité est le score STAI (Spielberg State-Trait Anxiety Inventory) à 16 semaines après l'intervention. Les critères de jugements secondaires d'efficacité sont les scores BDI (Beck Depression Inventory) et Ham-D (Hamilton Depression Scale).

Des réductions significatives des scores d'anxiété STAI sont obtenus à 16 semaines après le traitement par LSD  $-16.2$  (95% CI,  $-27.8$  à  $-4.5$ ,  $d = -1.18$ ,  $p = .007$ ) ainsi que des scores de dépression HAM-D  $-7.0$  (95% CI,  $-10.8$  à  $-3.2$ ,  $d = -1.1$ ,  $p = .0004$ ) et BDI  $-6.1$  (95% CI,  $-11.4$  to  $-0.9$ ,  $d = -0.72$ ,  $p = .02$ ).

Une corrélation positive est retrouvée entre la qualité de l'expérience subjective induite par le LSD et l'efficacité thérapeutique.

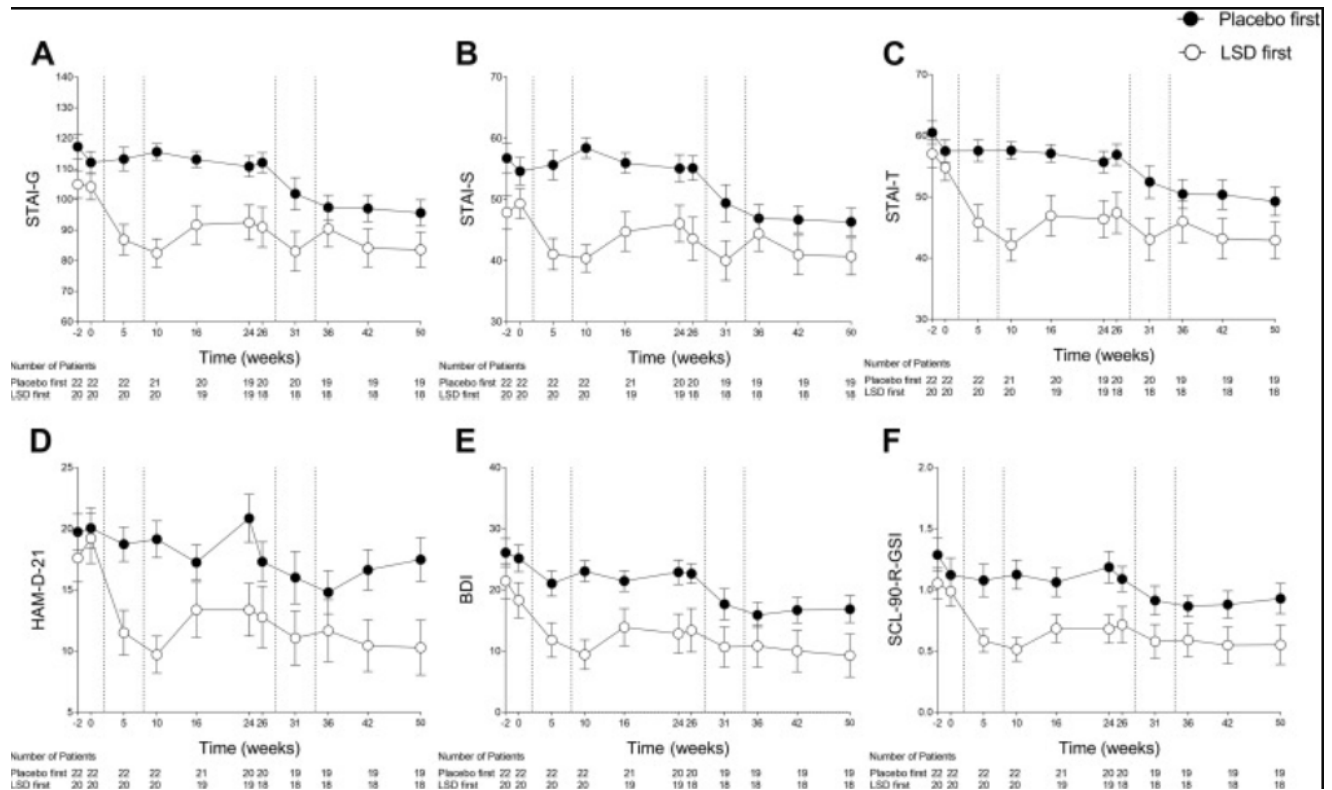


Figure 49 Evolution des scores d'anxiété et de dépression après l'intervention

### Sélection des patients :

Critères d'inclusion :

- Patients adultes  $\geq 25$  ans
- Maladie menaçant le pronostic vital (cancer ou autre pathologie médicale sévère)  
ET avec un diagnostic de trouble anxieux selon le DSM-IV OU une anxiété sévère (score STAI  $\geq 40$ ).

OU

- Trouble anxieux selon le DSM-IV sans maladie menaçant le pronostic vital

- Arrêt progressif de tout traitement ISRS au moins 2 semaines avant l'intervention soit la durée de 5 demi-vies)
- Pas d'utilisation de substance psychoactive (sauf caféine ou nicotine ou antalgiques) ou d'alcool dans les 24h avant l'intervention. Pas d'usage de nicotine 2h avant et 6h après l'administration.
- Pas de conduite de véhicules dans les 24h suivant l'administration

Critères d'exclusion :

Psychiatriques :

- Antécédent personnel ou familial au premier degré de trouble psychotique ou trouble bipolaire
- Risque suicidaire élevé ou risque d'hospitalisation psychiatrique élevé pendant la durée de l'étude
- Antécédent de trouble lié à l'usage de substance dans les 2 derniers mois (sauf le tabac)
- Traitement ISRS en cours

Non psychiatriques :

- Cancer touchant le système nerveux central, maladie cardio-vasculaire sévère, HTA non contrôlée, maladie ou insuffisance rénale sévère (clairance < 30mL/min), maladie hépatique sévère (enzymes hépatiques > 5 fois la limite supérieure)
- Poids < 45 kg
- Grossesse ou allaitement ou absence d'utilisation d'un moyen de contraception efficace

## Modalités psychothérapeutiques :

Le modèle psychothérapeutique de l'étude est basé sur la méthode de thérapie psycholytique assistée aux psychédéliques.

Le traitement se déroulait sur 2 périodes de 24 semaines (1 période avant le crossover et une période après le crossover).

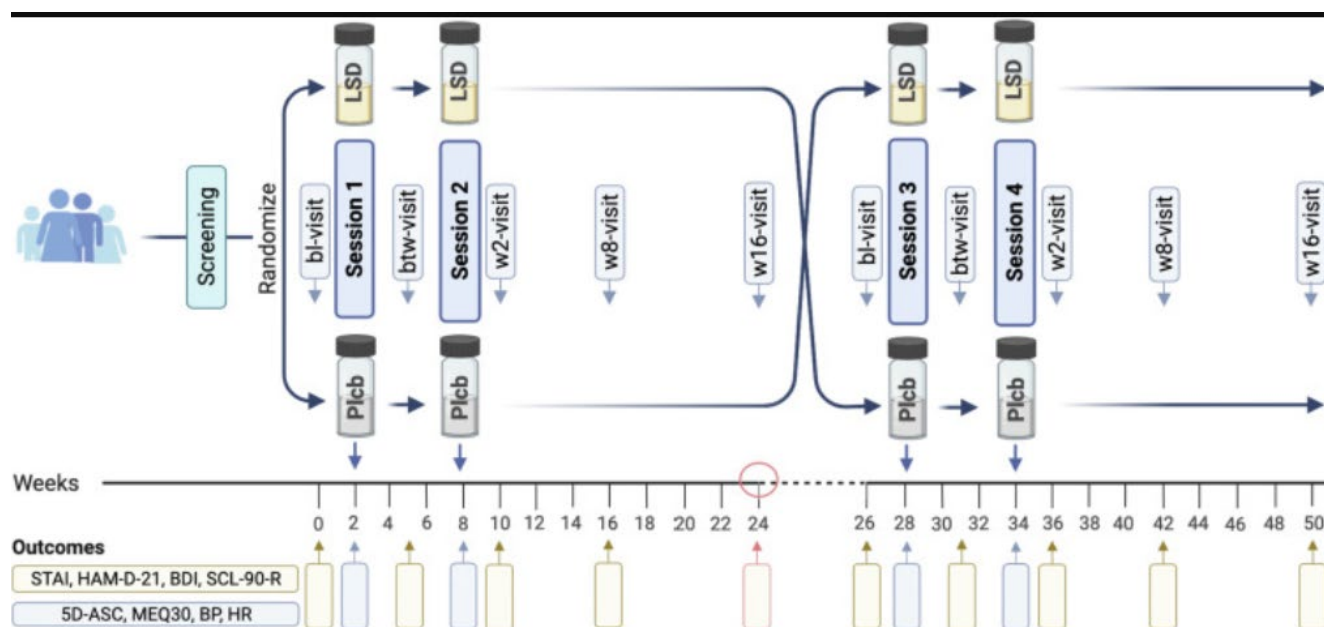


Figure 50 Schéma de déroulement du protocole thérapeutique

Chaque période de traitement comprenait 2 sessions d'administration séparées d'un intervalle de 6 semaines avec 1 visite de préparation avant la 1<sup>ère</sup> session, 1 visite entre les 2 sessions puis 3 visites d'intégration à 2 semaines, 8 semaines et 16 semaines après la 2<sup>e</sup> session. Un appel téléphonique bref pour évaluer l'état du patient était effectué dans les jours suivant chaque session d'administration.

Thérapeutes :

Les thérapeutes de l'étude étaient des psychiatres, médecins généralistes, psychologues, infirmiers psychiatriques ou psychothérapeutes qui sont déjà familiers avec la méthode de thérapie psycholytique selon les principes du manuel de l'étude(131) : (approche non-directive, familiarité avec l'expérience de LSD, gestion de la musique dans un contexte thérapeutique, savoir effectuer un toucher thérapeutique, avoir une connaissance pharmacologique et médicale des situations d'urgence). Les thérapeutes participaient régulièrement à des séances d'intervision pour discuter des cas des patients.

Les séances de préparation et d'intégration étaient conduites par un thérapeute et les sessions d'administration étaient accompagnées par 2 thérapeutes.

Préparation :

Les séances de préparation avaient pour objectifs de :

- Etablir une alliance thérapeutique et une relation de confiance
- Discuter de l'histoire du patient, de ses difficultés et ses attentes vis-à-vis du traitement
- Préparer le patient aux effets du LSD et répondre à toutes ses questions concernant le traitement

Sessions d'administration :

2 co-thérapeutes (1 homme et 1 femme) accompagnaient chaque session mais 1 seul thérapeute à la fois devait être présent pendant la durée de la session (environ 9h).



Avant l'administration toutes les questions et préoccupations du patient étaient adressées et l'état des patients était réévalué (contre-indications psychiatriques et médicales) par les thérapeutes pour voir s'ils étaient prêts pour l'administration.

Les sessions de LSD avaient lieu dans une chambre d'hôpital ou un bureau un cabinet de consultation calmes et confortables avec une lumière tamisée. Le patient pouvait s'asseoir ou s'allonger et un masque sur les yeux lui était proposé. Une liste d'écoute musicale était diffusée à l'aide d'une enceinte alternant avec des périodes de silence. Des instruments pouvaient également être joués par les thérapeutes en fonction de leur formation (tambours, bols chantants, etc).

La séance débutait à 8h du matin et le LSD était administré à 9h du matin sous forme de solution orale (100mcg/mL). L'expérience se déroule en plusieurs phases :

-Il y a une période de 30 à 60min avant le début des premiers effets pendant laquelle une musique douce était jouée pour aider le patient à se détendre en débutant son expérience et certains conseils lui sont rappelés : rester ouvert, accepter et accueillir les émotions, pensées et sensations corporelles qui surviennent pendant l'expérience, se focaliser sur la respiration en cas d'anxiété.

-Après le début des effets du LSD la phase principale « de plateau » durait environ 3-4h. Pendant cette phase le patient est absorbé dans son expérience intérieure (pensées, émotions, perceptions). La relation entre le patient et le thérapeute est non-verbale et le thérapeute peut soutenir l'expérience du patient avec de la musique en alternant avec des périodes de silence pour se recentrer. La musique peut être intense et évocative mais sans forcer l'état du patient dans une émotion particulière.

-Après la phase de plateau principale (environ 5h après l'administration) le patient peut devenir plus actif (il peut vouloir se lever, aller aux toilettes, boire un verre d'eau, etc) donc il faut savoir répondre à ses besoins mais tout en l'encourageant à rester dans un processus d'introspection pendant encore 3-4h durant lesquels les effets diminuent progressivement. Pendant cette phase les patients peuvent réfléchir à leur expérience intense qu'ils ont vécu pendant la phase de plateau mais de façon plus douce.

-Au bout de 8-9h après l'administration il est possible de faire une pause et un repas est proposé vers 18h et des conversations sont alors possibles avec les thérapeutes.

Vers 20h si les patients étaient jugés stables sur le plan psychiatrique et médical ils étaient autorisés à rentrer à leur domicile accompagnés d'un proche.

Si le patient n'était pas suffisamment stable pour rentrer à domicile, il avait aussi la possibilité de passer la nuit sur place avec un thérapeute restant joignable par téléphone et qui pouvait se rendre sur place si nécessaire.

La posture thérapeutique consiste en une présence amicale, calme et réservée du thérapeute permettant au patient de traverser son expérience en étant confiant qu'il peut compter sur l'aide du thérapeute si nécessaire. Le thérapeute peut intervenir si nécessaire pour aider le patient à traverser des moments difficiles en s'adressant au patient ou avec un toucher thérapeutique par exemple.

Intégration :

Le nombre de séances d'intégration peut être adapté en fonction des besoins du patient. L'objectif est de comprendre et approfondir l'expérience de LSD afin de l'intégrer dans la vie quotidienne du patient pour pouvoir en bénéficier.

### **Effets indésirables :**

1 seul effet indésirable majeur lié au traitement a été observé pendant l'administration de LSD. Il s'agit d'une anxiété et d'un délire aigu transitoire traités par lorazepam puis olanzapine (car le lorazepam n'était pas suffisant pour arrêter tous les effets). Le patient a passé la nuit sur place et il est sorti le lendemain sans symptômes persistants. La dose de LSD de la session suivante a donc été réduite à 100mcg au lieu de 200mcg. Les autres effets indésirables rapportés étaient de l'anxiété (7% des patients), la nausée (10% des patients), des céphalées (2% des patients).

La dose de LSD a été réduite de 200mcg à 100mcg chez 3 patients (7% des patients) qui ont trouvé les effets trop intenses.

Une élévation modérée de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque sont observées par rapport au placebo.

### **Conclusion :**

Cette étude a donc montré que l'administration de 2 doses de LSD permet de réduire significativement l'anxiété, la dépression et la symptomatologie psychiatrique générale de façon significative chez les patients atteints de troubles anxieux jusqu'à 16 semaines après l'intervention. Les scores restaient bas jusqu'à 12 mois (sans comparateur) après l'intervention indiquant potentiellement qu'un effet thérapeutique persistant.

Ces résultats suggèrent que les psychédéliques ont un mode d'action transdiagnostic. Les effets indésirables étaient comparables au groupe placebo. Cependant la dose de 200mcg semblait être trop élevée pour certains patients (équivalent à 40mg de psilocybine) avec un risque plus important d'anxiété aigüe transitoire. Il serait donc plus recommandé de commencer la première session de LSD avec une dose de 100mcg ou 150mcg avec une augmentation facultative à 150mg ou 200mcg pour la 2<sup>e</sup> session. Le schéma à 2 doses est fortement recommandé pour permettre au patient de se familiariser avec la substance et d'avoir une meilleure expérience la deuxième fois (surtout en cas d'expérience difficile la première fois).

Une corrélation positive est retrouvée entre la qualité de l'expérience subjective (score Oceanic Boundlessness et MEQ) et l'effet thérapeutique sur le long terme suggérant que la qualité de l'expérience subjective est prédictive de la réponse thérapeutique.

Forces :

Le design de l'étude est un essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo. L'étude porte sur un large échantillon avec un suivi jusqu'à 16 semaines après l'intervention.

Le design en crossover a permis à tous les patients de recevoir le traitement par LSD.

Limites :

Le placebo employé dans l'étude est un placebo inactif contrairement au LSD ce qui a pu contribuer à la levée de l'insu. Les effets d'attente n'ont pas été mesurés.

Du fait du design en crossover les patients qui ont reçu le LSD en premier ont eu une amélioration plus importante après avoir reçu le placebo lors de la 2<sup>ème</sup> période car l'accompagnement par le thérapeute leur a permis de consolider les effets du LSD (effet

de report). Or il n'y avait pas d'effet de report observé dans le groupe qui a reçu le placebo en premier.

Les thérapeutes de l'étude et les patients qui ont participé étaient très motivés pour adhérer au cadre long et intensif de la thérapie assistée au LSD ce qui pourrait ne pas le cas dans un contexte thérapeutique clinique classique.

### LSD dans le traitement du trouble anxieux lié à une maladie grave :

- **Gasser et al : "Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases"**  
(130)

#### **Résumé de l'étude :**

Cette étude est menée par l'équipe de Gasser et le Département de Psychologie et de Psychothérapie et de Recherche Clinique de l'Université de Berne en Suisse, l'association MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) à Santa Cruz en Californie et le Département de Psychiatrie de l'Université de Harvard à Boston aux Etats-Unis.

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie assistée au LSD dans le traitement de l'anxiété liée à une maladie grave menaçant le pronostic vital.

12 patients souffrant d'anxiété liée à une maladie grave ont été randomisés pour recevoir soit 2 doses de 200mcg LSD avec 2 à 3 semaines d'intervalle (8 patients) soit 2 doses de 20mcg de LSD suivi d'un crossover en ouvert pour recevoir 200mcg de LSD (4 patients).

Le critère de jugement principal était le score STAI à 2 mois après l'intervention.

Une réduction significative du score STAI est obtenue à 2 mois après l'intervention (p=0,033) avec une taille d'effet de 1,1 et persistants jusqu'à 12 mois.

Aucun effet indésirable majeur ou persistant au-delà de 24h n'a été observé.

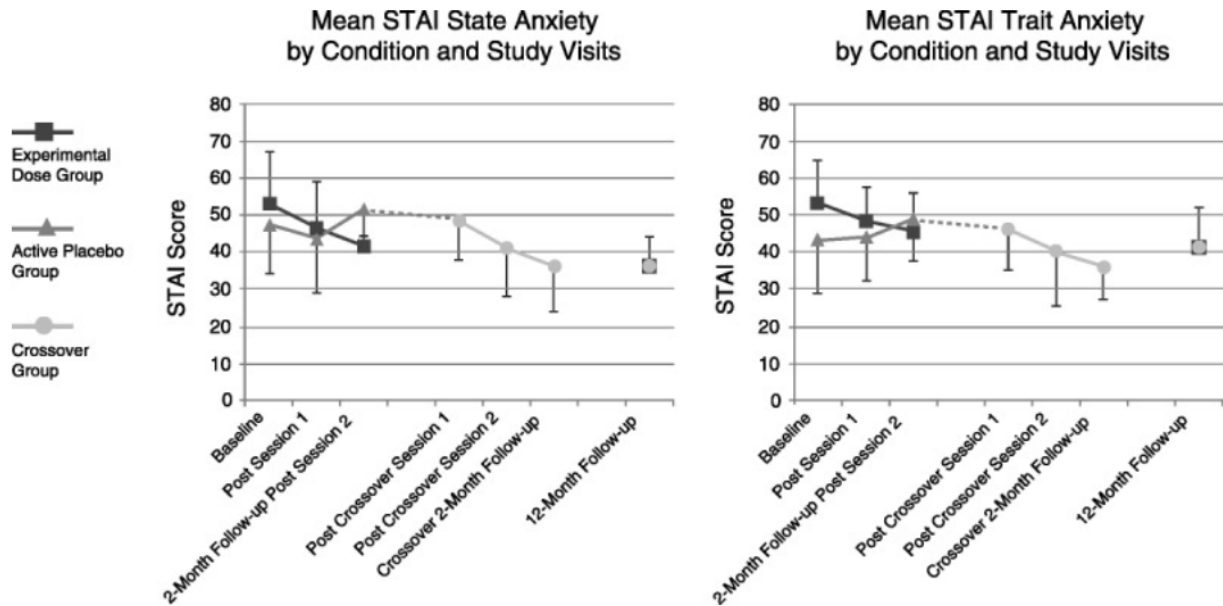


Figure 51 Evolution du score STAI après l'intervention

### Sélection des patients :

Critères d'inclusion :

- Diagnostic de maladie grave menaçant le pronostic vital
- Anxiété avec un score STAI  $\geq 40$
- Arrêt progressif de tout traitement antidépresseur ou anxiolytique avant l'intervention
- Pas de consommation d'alcool ou de substance dans les 24h avant l'intervention
- Pas de conduite de véhicule dans les 24h après l'intervention

Critères d'exclusion :

- Trouble lié à l'usage de substance ou d'alcool (sauf caféine ou nicotine)
- Antécédent de trouble psychotique, trouble bipolaire ou trouble dissociatif
- Trouble neurocognitif
- Grossesse ou allaitement

**Modalités psychothérapeutiques :**

L'accompagnement psychothérapeutique se déroule sur plusieurs mois.

Préparation :

2 séances de préparation avec pour objectif :

- Construire une alliance thérapeutique et une relation de confiance
- Discuter de l'histoire du patient et de sa situation actuelle (sociale et émotionnelle), son fonctionnement, son état d'esprit vis-à-vis de l'expérience (set)
- Psychoéducation sur les effets du LSD et réponse aux questions du patient

Séance d'administration :

2 séances d'administration avaient lieu pour chaque patient à 2 ou 3 semaines d'intervalle en présence d'une équipe de 2 co-thérapeutes (1 homme et 1 femme).

La séance se déroulait dans une pièce calme et agréable dans un cabinet de consultation psychiatrique.

Le matin avant l'administration les patients avaient un entretien pour évaluer leur humeur et leur état mental et effectuer une recherche de toxiques urinaires (la séance était reportée en cas de RTU positive).

Le LSD était administré oralement sous forme de capsules de 200mcg.

Le patient était conseillé de s'allonger sur un matelas au sol ou de s'asseoir sur une chaise et devait rester dans la pièce pendant toute la durée de la séance (environ 8h) sauf pour aller aux toilettes. Il était recommandé aux patients de se concentrer sur leur expérience intérieure pour suivre leur processus personnel de perceptions, émotions et cognitions. Une musique était jouée afin de faciliter le processus de traitement émotionnel. Les échanges avec les thérapeutes devaient rester brefs pendant les effets aigus du LSD : 2/3 de la session était dédiée à l'introspection et 1/3 aux échanges brefs avec les thérapeutes.

A la fin de l'expérience (environ 8h après l'administration) un débrief de l'expérience avait lieu avec le thérapeute.

Le patient passait ensuite la nuit sur place avec un accompagnant à proximité.

Intégration :

3 séances de psychothérapie d'intégration d'une durée de 60 à 90 minutes étaient proposées à distance de l'administration afin d'intégrer l'expérience et poursuivre le processus thérapeutique.



### **Effets indésirables :**

Aucun effet indésirable majeur n'a été observé (pas d'attaque de panique, crise suicidaire, état psychotique aigu, ou autre urgence psychiatrique nécessitant une hospitalisation).

La plupart des effets secondaires mineurs étaient transitoires et résolutifs à la fin de l'expérience de LSD. Quelques effets secondaires mineurs étaient persistants jusqu'au lendemain : illusions, sensation de frissons, détresse émotionnelle. Il n'y avait pas de trouble hallucinatoire persistant ou autre effet indésirable prolongé.

Il y avait moins d'anxiété rapportée dans le groupe LSD (22,7% des patients) que dans le groupe placebo (50% des patients) et l'intensité de l'anxiété était comparable entre les 2 groupes. Les épisodes de détresse émotionnelle étaient comparables entre les 2 groupes.

3 patients ont reçu une dose de benzodiazépine (2 dans le groupe LSD et 1 dans le groupe placebo). 1 patient a reçu du paracétamol pour une céphalée modérée le lendemain de la prise de LSD.

Il n'y avait pas de variation significative de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque lié à la prise de LSD.

| Related AEs            | Day of Session    |            |               | Day of Session      |            |               | Day After Session |            |               | Day After Session   |            |               |
|------------------------|-------------------|------------|---------------|---------------------|------------|---------------|-------------------|------------|---------------|---------------------|------------|---------------|
|                        | Experimental Dose |            |               | Active Placebo Dose |            |               | Experimental Dose |            |               | Active Placebo Dose |            |               |
|                        | Sessions: 22      |            |               | Sessions: 6         |            |               | Sessions: 22      |            |               | Sessions: 6         |            |               |
|                        | Subjects: 8       |            |               | Subjects: 3         |            |               | Subjects: 8       |            |               | Subjects: 3         |            |               |
|                        | <i>n</i>          | Prevalence | Mean Severity | <i>n</i>            | Prevalence | Mean Severity | <i>n</i>          | Prevalence | Mean Severity | <i>n</i>            | Prevalence | Mean Severity |
| Affect lability        | 3                 | 13.6%      | 1.3           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Anger                  | 1                 | 4.5%       | 2.0           | 2                   | 33.3%      | 1.5           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Anxiety                | 5                 | 22.7%      | 2.2           | 3                   | 50%        | 2.3           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Bradyphrenia           | 1                 | 4.5%       | 1.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Depersonalization      | 1                 | 4.5%       | 1.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Derealization          | 2                 | 9.1%       | 2.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Emotional distress     | 8                 | 36.4%      | 1.9           | 2                   | 33.3%      | 1.5           | 2                 | 9.1%       | 1.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Euphoric mood          | 1                 | 4.5%       | 2.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Feeling abnormal       | 9                 | 40.9%      | 2.3           | 2                   | 33.3%      | 1.0           | 1                 | 4.5%       | 1.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Feeling cold           | 10                | 45.4%      | 2.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 2                 | 9.1%       | 1.5           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Feeling of relaxation  | 1                 | 4.5%       | 2.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Gait disturbance       | 7                 | 31.8%      | 1.3           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Hallucination          | 1                 | 4.5%       | 1.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Hyperhidrosis          | 3                 | 13.6%      | 1.3           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Secondary hypertension | 1                 | 4.5%       | 1.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Illusion               | 16                | 72.7%      | 1.8           | 1                   | 16.7%      | 1.0           | 1                 | 4.5%       | 1.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Mydriasis              | 4                 | 18.2%      | 1.5           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Perseveration          | 1                 | 4.5%       | 2.0           | 0                   | 0%         | 0.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Tachyphrenia           | 0                 | 0%         | 0.0           | 1                   | 16.7%      | 1.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Thinking abnormal      | 2                 | 9.1%       | 1.5           | 2                   | 33.3%      | 1.5           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |
| Vision blurred         | 0                 | 0%         | 0.0           | 1                   | 16.7%      | 1.0           | 0                 | 0%         | 0.0           | 0                   | 0%         | 0.0           |

*n* indicates number of spontaneous reports; %, *n* in percentage of sessions.  
Severity assigned by investigator based on impairment of daily function: 1, mild; 2, moderate; 3, severe.

Figure 52 Effets indésirables liés à la prise de LSD

## Conclusion :

Cette étude montre que l'administration de 2 doses modérées de LSD dans un contexte psychothérapeutique adapté permet de réduire l'anxiété chez des patients atteints de maladie grave menaçant le pronostic vital de manière significative et persistante et sans effets indésirables majeurs.

Ces résultats vont dans le sens des études thérapeutiques historiques sur le LSD et les études sur la thérapie assistée à la psilocybine.

La plupart des patients ont exprimé le souhait d'avoir plusieurs séances de LSD et de prolonger la durée de la psychothérapie. Les réductions de l'anxiété étaient plus significatives après la 2<sup>e</sup> administration de LSD ce qui suggère qu'un plus grand nombre de séances et une plus longue durée de psychothérapie serait plus efficace.

Limites :

Il s'agit d'une étude pilote de faisabilité avec une taille d'échantillon limitée (puissance limitée). La taille d'échantillon a été calculée pour l'étude de la sécurité et de la faisabilité.

Les effets psychoactifs prononcés de la dose de 200mcg de LSD contrairement au placebo de 20mcg de LSD a pu contribuer à la levée de l'insu.

# DISCUSSION

## Synthèse de l'efficacité la Psychothérapie assistée aux psychédéliques :

Notre revue a retenu 21 études au total : 19 études cliniques sur la psychothérapie assistée à la psilocybine et 2 études clinique sur la psychothérapie assistée au LSD.

Parmi les études cliniques sur la psychothérapie assistée à la psilocybine : 8 études portent sur la dépression primaire (épisode dépressif caractérisé modéré à sévère) dont 2 sur la dépression résistante, 4 études portent sur le trouble anxieux ou dépressif secondaire à une maladie grave, 2 études sur le trouble obsessionnel compulsif, 1 étude sur le trouble dysmorphique corporel (dysmorphophobie), 2 études sur la dépendance à l'alcool et 1 étude sur la dépendance au tabac.

Parmi les études cliniques sur la psychothérapie assistée au LSD, 1 étude porte sur les troubles anxieux liés ou non à une maladie grave et 1 étude porte sur les troubles anxieux liés à une maladie grave.

Au total 810 patients ont été inclus dans ces études.

La plupart des études sont des essais cliniques randomisés contrôlés et certaines sont des essais en ouvert portant sur des échantillons de petite à moyenne taille (de 9 à 233 patients) et 1 étude de cas.

Toutes les études (sauf une) ont retrouvé une efficacité significative des psychédéliques dans les pathologies étudiées avec une réponse thérapeutique rapide (en quelques

jours à quelques semaines) et persistante (jusqu'à plusieurs mois) après 1 prise unique ou quelques prises répétées.

## Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques dans la dépression :

- Episode dépressif caractérisé :

3 études randomisées contrôlées (2 en aveugle et 1 en ouvert) contre placebo ou contre témoins, chez 51, 52 et 15 patients ont évalué l'efficacité de la psychothérapie assistée à la psilocybine pour le traitement de l'épisode dépressif caractérisé modéré à sévère ( $MADRS \geq 23$  ou  $HAMD \geq 17$ ) et ont retrouvé des réductions significatives des scores MADRS, BDI et HAM-D chez les groupes de patients traités par psilocybine par rapport aux groupes témoins ou traités par placebo. Les patients étaient traités soit par 1 dose modérée (15mg/70kg), soit 1 dose élevée (25mg/70kg) ou par 2 doses élevées (20mg ou 30mg/70kg) Des résultats significatifs d'améliorations étaient retrouvés à 1 semaine, 2 semaines, 4 semaines et 6 semaines après l'intervention par psilocybine dans les différentes études indiquant une réponse thérapeutique rapide et persistante avec **des taux de rémission allant jusqu'à 54%**.(111) (114) (115)

Ce résultat semble être supérieur au taux de 30% de rémission après une première ligne de traitement antidépresseur conventionnel.(132)

Cependant une étude randomisée contrôlée contre placebo en intra-sujet chez 19 patients n'a pas retrouvé de différence significative dans le score HAMD et QIDS après le traitement par 1 dose modérée de psilocybine (21mg/70kg) par rapport au placebo,

malgré des tailles d'effets et des taux de réponse et de rémission plus importants après le traitement par psilocybine.(110)

Une étude a comparé l'efficacité de la psychothérapie assistée par psilocybine (2 doses élevées de 25mg) par rapport au traitement par escitalopram sur une durée de 6 semaines sur 30 patients et n'a pas retrouvé de différence significative dans les scores QIDS à 6 semaines entre les 2 traitements. Cependant les critères de jugements secondaires tels que les taux de réponse et de de rémission étaient plutôt en faveur de la psilocybine.(116)

- Dépression résistante :

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo sur 233 patients a comparé le traitement par dose élevée de psilocybine (25mg), par dose faible de psilocybine (10mg) et par placebo dans la dépression résistante (selon le DSM-5) d'intensité modérée à sévère (HAM-D $\geq$ 18) et a retrouvé une réduction significative des scores MADRS chez les patients traités par 25mg de psilocybine par rapport au groupe placebo, mais pas de différence significative entre le groupe traité par 10mg de psilocybine et le groupe placebo. Cependant il n'y avait pas de différence significative persistante entre les 3 groupes.(133)

Une étude en ouvert sur 20 patients a évalué le traitement par 2 doses de psilocybine (10mg puis 25mg) dans la dépression résistante (selon le DSM-5) d'intensité modérée à sévère (HAM-D $\geq$ 18) a retrouvé une réduction significative du score QIDS jusqu'à 5 semaines après l'intervention.(118) Une étude de suivi sur le même échantillon a

ensuite montré des résultats significatifs persistants à 3 mois et à 6 mois après l'intervention.(134)

Une autre étude en ouvert sur 19 patients a évalué le traitement par 25mg de psilocybine dans la dépression résistante (selon le DSM-5) d'intensité modérée à sévère avec un traitement ISRS concomitant et retrouve une réduction significative du score MADRS à 3 semaines avec un **taux de rémission de 42%**.

### Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques sur les troubles anxieux et dépressifs liés à une maladie grave :

5 études cliniques randomisées contrôlées en double aveugle contre placebo avec un design en crossover (pour des raisons éthiques) sur un total de 176 patients ont évalué la psychothérapie assistée par psilocybine ou LSD dans le traitement du trouble anxieux ou des symptômes anxio-dépressifs liés à une maladie grave (majoritairement des cancers : cancers du sein, gastro-intestinaux, génito-urinaires ou hémopathies malignes, mais aussi d'autres maladies graves et incurables comme la maladie de Parkinson, spondylarthrite ankylosante, maladie cœliaque).

3 études ont porté sur la psilocybine (1 dose modérée ou élevée allant de 14 à 30mg/70kg) et 2 études ont porté sur le LSD (2 doses de 200mcg).

Toutes ces études ont retrouvé des réductions significatives des scores d'anxiété et de dépression (HAD, STAI, HAMD, BDI) après l'administration perdurant jusqu'à 12 mois dans certaines études avec des **taux de rémission jusqu'à 60%**.(120) (135) (136) (137) (130)

Une étude en ouvert a évalué la psychothérapie assistée par psilocybine (1 dose de 25mg) en groupe chez 30 patients avec un trouble anxio-dépressif lié à un cancer et a montré une réduction significative des scores MADRS, QIDS et HAM-A persistants jusqu'à 8 semaines chez 80% des patients avec un **taux de rémission complète de 50%**.(138)

### Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques

#### dans le trouble obsessionnel compulsif :

Une étude randomisée en aveugle en intra-sujet contre placebo sur 9 patients a évalué l'efficacité de 3 doses de psilocybine selon un schéma de dose croissantes (0,1mg/kg puis 0,2mg/kg puis 0,3mg/kg) pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif (selon le DSM-IV) résistant à un traitement ISRS et a retrouvé des **réductions statistiquement significatives du score YBCOS de 23% à 100%** de sévérité des symptômes du TOC 24h après la prise de psilocybine.(125)

Un rapport de cas issu d'un essai en cours sur la psychothérapie assistée par psilocybine (1 dose modérée de 0,25mg/kg) chez un patient souffrant de TOC résistant à un traitement ISRS a retrouvé une réduction significative de score **YBCOS de 24 à 2** persistante jusqu'à 1 an après l'intervention.(123)

### Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques

#### dans le trouble dysmorphique corporel :

Une étude clinique interventionnelle en ouvert (étude pilote de faisabilité) a évalué l'efficacité de la psychothérapie assistée à la psilocybine (1 dose de 25mg) chez 12



patients souffrant de de trouble dysmorphique corporel (selon le DSM-5) résistant à un traitement ISRS et a retrouvé une réduction significative du score BDD-YBCOS de la 1ère jusqu'à la 12e semaine après l'intervention avec **58% de répondants qui ont montré ≥30% de réduction dans le BDD-YBOCS.** (126)

Efficacité de la psychothérapie assistée aux psychédéliques dans les troubles liés à l'usage de substances :

-  **Trouble lié à l'usage d'alcool :**

2 essais cliniques ont évalué l'efficacité de la psychothérapie assistée à la psilocybine (2 doses modérées) associée à une intervention motivationnelle pour le traitement de la dépendance à l'alcool.

Une première étude en ouvert chez 10 patients alcoolodépendants selon le DSM-IV avec au moins 2 jours de forte consommation d'alcool dans les 30 derniers jours a montré une **diminution significative du nombre de jours de forte consommation de 26 % et du nombre de jours de consommation toutes quantités confondues de 27,2% perdurant jusqu'à 36 semaines** après la prise de psilocybine.(128)

La deuxième étude plus récente et réalisée par la même équipe est une étude multicentrique randomisée contrôlée en double contre placebo sur 95 patients alcoolodépendants selon le DSM-IV avec au moins 4 jours de consommation forte dans les 30 derniers jours a retrouvé une **réduction significative du nombre de jours de consommation forte d'alcool et de la consommation d'alcool moyenne après 32 semaines dans le groupe traité par psilocybine >50%** avec une différence significative par rapport au groupe placebo.(127)

#### - Trouble lié à l'usage de tabac :

Un essai thérapeutique en ouvert a étudié le traitement par psychothérapie assistée par la psilocybine (1 dose de 20mg/kg à la 5<sup>e</sup> semaine puis 1 dose de 30mg/kg à la 7<sup>ème</sup> semaine) associée à une thérapie cognitivo-comportementale chez 15 patients consommant au moins 10 cigarettes avec plusieurs échecs de sevrage. **80% (12/15) des patients ont montré une abstinence vérifiée par des marqueurs biologiques à 6 mois de et 75% (9/12) étaient encore abstinentes à 2,5 ans.**(139)

#### Facteurs prédictifs de bonne réponse :

Les principaux facteurs prédictifs positivement corrélés à l'efficacité de la réponse aux psychédéliques dans tous les troubles psychiatriques étudiés sont :

- L'intensité et la qualité de l'expérience psychédélique mesurée par le mystical experience questionnaire (MEQ30) ou le 11-Dimension altered states of consciousness (11D-ASC) questionnaire.
- La dose de psychédéliques
- La sévérité du trouble sous-jacent

#### Conclusion sur les résultats d'efficacité :

La psychothérapie assistée aux psychédéliques semble montrer des améliorations significatives dans pathologies psychiatriques et addictologiques résistantes et peu sensibles aux traitements médicamenteux habituels. Après une seule prise ils entraînent une réponse rapide avec une efficacité atteinte quelques heures à quelques

jours après leur administration qui peut perdurer pendant des mois voire des années. Les psychédéliques ont donc des propriétés particulièrement intéressantes par rapport aux traitements utilisés habituellement en psychiatrie et en addictologie. Il est cependant nécessaire de réaliser plus d'études pour confirmer leur efficacité contre les traitements de référence, en particulier la kétamine qui montre, elle aussi, des effets rapides mais éphémères.(140)

# Synthèse des modalités pratiques de la Psychothérapie assistée aux psychédéliques :

## Critères de sélection des patients :

Les études cliniques sur la thérapie assistée aux psychédéliques ont employé de nombreux critères d'inclusion et d'exclusion pour sélectionner les patients éligibles à recevoir un traitement psychédélique.

Il y a d'abord les critères de sélection liés à l'indication de la thérapie assistée aux psychédéliques (diagnostic psychiatrique) et deuxièmement les critères de sélection liés à la sécurité.

Etant donné que les psychédéliques entraînent un état de conscience modifié qui peut faire émerger des insights profonds avec un questionnement spirituel et existentiel, il faut être prudent quant à la sélection des patients afin de minimiser l'exposition des plus vulnérables à ces états modifiés de conscience.

Les critères de sécurité qui semblent avoir une importance particulière pour la thérapie assistée aux psychédéliques sont(141) :

### Critères psychiatriques

- 1) L'âge : tous les patients sont des adultes

Il n'y a pas de données cliniques concernant l'administration de psychédéliques chez des patients mineurs.

- 2) Pas d'antécédent personnel ou familial au 1<sup>er</sup> degré d'une pathologie

psychiatrique grave : trouble psychotique/schizophrénique, trouble bipolaire.

Pas de trouble de la personnalité sévère (personnalité borderline ou antisociale notamment) ou de risque suicidaire élevé.

Ces troubles sont à risque de décompensation lors de l'exposition à des états modifiés de conscience ou rendent difficile l'établissement d'un rapport de confiance avec les thérapeutes ce qui est fondamental pour le bon déroulement de l'administration de psychédéliques.

Il s'agit de mesures de précaution car il n'y a pas de données scientifiques concernant la sécurité de l'administration de psychédéliques chez ces patients.

Une étude récente rétrospective observationnelle a retrouvé que les patients avec un diagnostic de trouble de personnalité étaient plus à risque d'avoir une dégradation de leur état psychologique suite à la prise de de psychédéliques.

Cela concernerait plus particulièrement les troubles de personnalité borderline étant donné leurs difficultés importantes dans la régulation émotionnelle et les relations interpersonnelles.(142)

- 3) Toute condition jugée par les thérapeutes incompatible avec l'établissement d'un bon rapport de confiance doit être exclue (traits de personnalité excessivement rigides ou instabilité émotionnelle majeure).
- 4) Trouble lié à l'usage de substance ou d'alcool (sauf s'il s'agit de l'indication du traitement par psychédélique) dû au risque d'interaction avec les effets psychoactifs des psychédéliques, les risques liés au sevrage (il est souvent demandé aux patients d'éviter la consommation de toute substance psychotrope, alcool, ou tabac au moins 24h avant la prise de psychédélique) et au risque de développer un trouble lié à l'usage de psychédéliques.

- 5) Tout traitement psychotrope doit être progressivement arrêté avant la séance d'administration de psychédéliques dû au risque d'interactions et de réduire l'efficacité des psychédéliques.

#### Critères non-psychiatriques :(111)

Les patients sélectionnés pour recevoir un traitement psychédélique sont généralement des patients en bonne santé (absence de pathologie médicale sévère) sauf dans les études portant sur des patients ayant un trouble anxio-dépressif secondaire à une maladie grave.

Les pathologies médicales qui restent néanmoins incompatibles avec l'administration de psychédéliques sont les suivantes :

- 1) Trouble neurologique central (AVC, trouble convulsif, tumeur ou métastase cérébrale d'un cancer) ou trouble neurocognitif afin d'éviter un risque de convulsion ou de confusion.
- 2) Maladie cardiovasculaire : trouble du rythme (syndrome du QT long ou tachycardie), hypertension artérielle non contrôlée, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque. Ces pathologies sont à risque de décompensation à cause des effets légèrement cardio-stimulants et sympathomimétiques des psychédéliques elles sont donc exclues afin de limiter la survenue d'événements cardiovasculaires pendant la prise de psychédéliques.
- 3) Toute autre pathologie médicale invalidante ou empêchant le bon déroulement d'un traitement assisté par psychédéliques (insuffisance rénale ou hépatique sévère, diabète non contrôlé, hyperthyroïdie non contrôlée, etc)

4) Pour les femmes : pas de grossesse ou d'allaitement et utilisation obligatoire d'un moyen de contraception efficace pour éviter le risque de grossesse lors de l'administration de psychédéliques.

Il n'y a pas de données concernant la sécurité de l'utilisation des psychédéliques chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Il est donc nécessaire de réaliser chez tous les patients un bilan pré-thérapeutique afin d'évaluer les critères d'éligibilité avec :

- Un entretien psychiatrique standard avec une évaluation du risque suicidaire
- Un examen clinique général avec la mesure des constantes et un ECG
- Un bilan biologique général avec bandelette urinaire
- Un dépistage de la grossesse chez les femmes
- Une recherche de toxiques

Les populations de patients sélectionnées pour l'étude ont donc des critères d'éligibilité stricts pour assurer la sécurité et le bon déroulement des études cliniques. Or cela réduit la représentativité des patients dans la population générale, il est donc nécessaire d'être prudent lors de l'élargissement de la thérapie assistée aux psychédéliques à des patients en dehors d'un contexte de recherche clinique.

## Formation et qualification des thérapeutes :

Dans toutes les études, la thérapie assistée aux psychédéliques repose sur des thérapeutes formés à la thérapie assistée aux psychédéliques qui ont la responsabilité de préparer les patients à la prise de psychédéliques, d'accompagner et soutenir les patients pendant la séance d'administration et de faciliter l'intégration de l'expérience psychédélique à visée thérapeutique. Leur rôle est donc différent en fonction de chaque phase thérapeutique. Les thérapeutes dans la thérapie psychédéliques sont aussi désignés par guides, facilitateurs, moniteurs ou accompagnateurs.(143)

### a. Des provenances académiques variés :

Les thérapeutes pouvaient avoir des diplômes variés (psychiatres, médecins, psychologues, psychothérapeutes, infirmiers psychiatriques, assistants sociaux...) mais la plupart étaient des psychiatres ou des psychologues dans les études cliniques.

Le tableau suivant issu d'une revue systématisée des études cliniques sur la psychothérapie assistée à la psilocybine a comptabilisé les qualifications des différents thérapeutes.(144)

| Study                           | Psychiatrist | Psychologist | Master's-level social worker or counselor | Other licensed professional | Bachelor's-level staff |
|---------------------------------|--------------|--------------|---|-----------------------------|------------------------|
| Anderson et al., 2020 (9)       | 5            | 5            | 2   | 2                           | 1                      |
| Bogenschutz et al., 2015 (10)   | 2            | 1            |   |                             |                        |
| Carhart-Harris et al., 2016 (3) | 2            |              |   |                             |                        |
| Davis et al., 2021 (11)         | 2            | 3            | 1   |                             | 4                      |
| Griffiths et al., 2016 (12)     |              | 1            | 2   | 1                           | 1                      |
| Griffiths et al., 2018 (13)     |              | 2            | 2   | 1                           |                        |
| Grob et al., 2011 (14)          | 2            |              |   | 1                           |                        |
| Johnson et al., 2014 (15)       |              | 2            | 2   |                             | 2                      |
| Moreno et al., 2006 (16)        |              |              |   |                             |                        |
| Nicholas et al., 2018 (17)      |              | 2            |   | 4                           |                        |
| Ross et al., 2016 (4)           | 6            | 2            | 6   | 1                           |                        |



La plupart des programmes de formation des thérapeutes psychédéliques exigent que les thérapeutes soient des professionnels de santé mentale diplômés (médecins, psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux, etc) ou bien des psychothérapeutes formés.

Il est recommandé que les thérapeutes s'associent en diades, notamment lors de l'accompagnement de l'expérience psychédélique afin de s'assurer qu'au moins un thérapeute serait toujours présent avec le patient si l'autre devait s'absenter (pour aller aux WC par exemple). Les diades sont formées généralement d'un thérapeute principal qui va mener les interactions avec le patient et d'un thérapeute assistant ou co-thérapeute qui aura un rôle de soutien (dans les études les thérapeutes moins diplômés avaient plutôt un rôle de co-thérapeute).

D'après les recherches historiques sur les psychédéliques il est plutôt recommandé que les deux thérapeutes d'une diade soient un homme et une femme car cela favoriserait un sentiment de sécurité chez le patient et les processus de transfert avec une figure maternelle et une figure paternelle. Cependant plusieurs études contemporaines ont utilisé des diades avec des thérapeutes du même genre sans que cela ne soit problématique du point de vue des patients ou des thérapeutes. Néanmoins il est déconseillé que les thérapeutes du même genre d'une diade soient du genre opposé à celui du patient notamment lorsqu'il s'agit de la préférence du patient (en cas d'antécédent d'abus sexuel par exemple).(19)

## **b. Des compétences interpersonnelles spécifiques :**

Il est essentiel que les thérapeutes aient des compétences interpersonnelles, des capacités d'empathie importantes et une familiarité avec les états modifiés de conscience induits par les psychédéliques. Ces compétences permettent aux thérapeutes d'avoir une plus grande sensibilité clinique à l'expérience psychédélique et cela semble occuper une place importante que les qualifications académiques des thérapeutes.(19)

Les thérapeutes doivent pouvoir établir un environnement de soutien, de sécurité et d'acceptation pour les patients afin qu'ils puissent s'ouvrir pleinement à leur expérience intérieure en toute confiance et sans interruption pour permettre le bon déroulement du processus thérapeutique.

Phelps a dégagé à partir de la littérature sur les psychédéliques 6 compétences ou qualités thérapeutiques principales que doivent avoir les thérapeutes dans la thérapie assistée aux psychédéliques (145):

### **1. Avoir une présence empathique soutenue :**

Il s'agit d'une compétence centrale des thérapies humanistes et des professionnels de la santé mentale en général mais en particulier dans la thérapie psychédélique. Une présence empathique va se manifester notamment sous la forme d'une attention consciente et d'une réponse calme et empathique face au patient et à sa détresse avec une attitude patiente, ouverte et une confiance dans le processus thérapeutique. Ceci est crucial pendant l'expérience psychédélique où il a été observé que les patients sont

très sensibles à l'humeur et au ton du thérapeute et qu'ils étaient capables de ressentir les sentiments intérieurs de leurs accompagnants avec grande précision.

L'attitude et la présence du thérapeute jouent donc un rôle plus important que le dialogue et avec le patient, contrairement à la plupart des psychothérapies mais à l'instar des thérapies analytiques.

La pratique de la méditation de pleine conscience par les thérapeutes est donc importante à cet égard car elle lui permet d'avoir une écoute calme profonde et attentive tout en suivant le flot de l'expérience du patient et en gardant un équilibre subtil entre « la protection, la permission et la connexion ». Il est important pour les thérapeutes de développer une attitude de confiance et de tolérance face à la détresse émotionnelle des patients sous psychédéliques et d'observer avec soutien et compassion la résolution de ces états par le processus thérapeutique. Les thérapeutes sont la base à partir de laquelle va se dérouler le processus thérapeutique propre au patient.

## 2. Favoriser un sentiment confiance :

Le thérapeute doit favoriser la confiance du patient dans 3 domaines : la confiance dans le thérapeute, la confiance dans ses propres capacités de guérison et la confiance dans le processus thérapeutique paradoxal de la thérapie psychédélique (c'est-à-dire aider le patient à normaliser les différents états émotionnels difficiles ou inattendus de l'expérience qui peuvent aboutir des transformations positives). Le thérapeute agit comme un modèle pour le patient en incarnant lui-même la confiance dans le processus thérapeutique des psychédéliques.

Le sentiment de confiance chez le patient permet d'instaurer un sentiment de sécurité pendant l'expérience et permettra au patient de donner du sens à son expérience et au processus thérapeutique.

Selon Grof (1980) :

« Une bonne relation thérapeutique aide le patient à lâcher ses défenses psychologiques, à s'abandonner à l'expérience et à endurer les périodes difficiles des séances caractérisées par une souffrance physique et émotionnelle intense ou par la confusion. La qualité de la relation thérapeutique est essentielle pour surmonter ces situations les plus cruciales de la thérapie psychédélique, la crise de confiance. »

### 3. Avoir une intelligence spirituelle :

L'intelligence spirituelle chez les thérapeutes psychédéliques peut s'apparenter à une compréhension de l'expérience de « l'entéléchie » qui désigne un processus psychologique naturel émergeant spontanément du champ de la conscience de manière intelligente et ordonnée qui, si on lui fait confiance, facilitera la guérison du patient par la manifestation d'images, de souvenirs, d'émotions et d'insights pertinents. L'intelligence spirituelle désigne également la capacité existentielle à donner du sens et la familiarité avec les états de conscience modifiés et les expériences mystiques. Selon Bossis c'est aussi savoir prendre conscience de l'aspect transcendantal du soi en cultivant un sentiment d'équanimité et d'acceptation du changement et de l'impermanence avec un sentiment d'amour.

4. Avoir une connaissance des effets psychologiques et physiologiques des psychédéliques :

Les thérapeutes psychédéliques doivent être formés aux aspects neurobiologiques, neuropharmacologiques et anthropologiques des psychédéliques (connaître les racines culturelles et les usages traditionnels cérémoniels des plantes psychédéliques).

Ils doivent aussi connaître les effets subjectifs et la phénoménologie de l'expérience psychédélique et comment créer un set and setting optimal.

Il est donc nécessaire de connaître les risques et effets indésirables des psychédéliques et leur gestion, les indications et contre-indications et savoir établir une relation de confiance avec les patients. Il faut savoir persuader les patients dans un état psychédélique à ne pas commettre d'actes d'agressivité ou d'actes sexuels et à respecter les consignes de sécurité.

Les thérapeutes doivent aussi avoir des connaissances en psychologie du développement de l'adulte et de l'enfant car les aspects développementaux et narratifs des patients sont dévoilés pendant l'expérience.

Comme il s'agit d'une thérapie expérientielle dont l'efficacité dépend de l'expérience subjective des patients (contrairement aux autres pharmacothérapies classiques), plusieurs auteurs ont suggéré l'importance épistémique et phénoménologique pour les thérapeutes d'avoir eux-mêmes une expérience psychédélique avant d'accompagner les patients. Selon Richards (2015) cela permettrait aux thérapeutes d'améliorer leur sensibilité, leur ouverture et la relation de confiance avec le patient.

Selon Grof (1980) « il est impossible pour le thérapeute psychédélique d'acquérir une compréhension profonde du processus thérapeutique en jeu sans en avoir fait l'expérience ».

Hoffer et Osmond (1967) ont observé que lorsque les patients avaient des réactions indésirables lors des expériences psychédéliques (détresse psychologique, angoisse, psychose), les thérapeutes qui ont déjà eu une expérience psychédélique seraient capables de comprendre et de sympathiser davantage avec le patient dans cet état.

Les autorités Suisse et Allemande ont requis des thérapeutes participants à la recherche clinique sur les psychédéliques de prendre eux-mêmes les psychédéliques dans un premier temps dans les mêmes conditions spécifiées dans l'étude.

En République Tchèque dans les années 50 le programme de formation des thérapeutes psychédéliques exigeait la participation à 5 sessions personnelles et 30 sessions en tant que thérapeute.

L'association MAPS a fait participer ces thérapeutes à une étude clinique sur des sujets sains avant de réaliser une étude clinique sur des patients afin de s'assurer que tous les thérapeutes ont eu une expérience psychédélique.

Mais cette recommandation n'est pas systématique en l'absence de preuves suffisante de son intérêt et vu le cadre légal autour des psychédéliques, le choix du thérapeute devrait donc être respecté.(146)

##### 5. Une bonne conscience de soi et une intégrité éthique :

Cette compétence comprend six composantes : la conscience de ses motivations personnelles pour pratiquer la thérapie psychédélique, l'intégrité dans la protection des

limites à respecter avec les patients, une capacité à construire une alliance thérapeutique et des compétences en théorie de l'attachement et en analyse transférentielle.

Il est essentiel pour les thérapeutes psychédéliques d'être conscients de leurs contre-transferts qui pourraient être entraînés par l'intensité émotionnelle de l'expérience psychédélique pour le patient. La réaction du thérapeute face au transfert du patient pourrait entraver le processus thérapeutique car le patient pourrait s'angoisser si le thérapeute se montre troublé ou vexé.

Le thérapeute doit donc savoir ne pas se laisser entraîner par l'émergence du contenu psychique inconscient du patient et décourager toute relation de dépendance transférentielle entravant le processus thérapeutique. Le thérapeute doit garder une attitude non réactive afin de ne pas renforcer la relation transférentielle et de permettre au patient de bénéficier de son expérience.

Il est recommandé que les thérapeutes cultivent une réflexion sur soi et d'être conscients de leurs pulsions à agir de manière impressionnante, grandiose ou autoritaire avec les patients. Ils doivent aussi éviter de sur-idéaliser leurs propres perceptions de la signification personnelle des états modifiés de conscience liés aux psychédéliques.

La conscience des rapports de pouvoir est essentielle pour pouvoir assurer un sentiment de sécurité chez les patients, notamment chez les patients issus de minorités (patients d'origine immigrée, patients LGBTQ, etc) qui sont plus à risque lors de l'activation psychologique provoquée par le psychédélique.

Les thérapeutes doivent aussi savoir prendre soin d'eux-mêmes afin d'éviter la fatigue de leurs capacités d'empathie et de compassion. C'est pour cela qu'ils doivent poursuivre un travail intérieur et prendre le temps de débriefer régulièrement de leurs expériences avec des co-thérapeutes.

Finalement les thérapeutes doivent rester fidèles à un code d'éthique spécifiquement lié à la pratique de la thérapie psychédélique en plus du code déontologique lié à leur profession. Le « Code of Ethics for spiritual guides » (CSP) a été élaboré dans les années 90 et a permis aux autorités régulatrices tel que la FDA d'approuver la renaissance de la recherche sur les psychédéliques. Ce code d'éthique est basé sur 9 points : l'intention thérapeutique, être au service de la société, être au service de l'individu, la compétence, l'intégrité, la présence calme, le but non lucratif, la tolérance et le contrôle par les pairs.

L'équipe de Cooper a repris les éléments du CSP dans le « Usona Guide Manual » pour son étude clinique sur la psilocybine. Il évoque l'importance de l'intention, l'intégrité, la compétence, la sécurité, les limites saines, le service rendu à l'individu et à la société.

#### 6. Etre compétent dans certaines techniques complémentaires :

Les thérapeutes doivent avoir une boîte à outils de techniques thérapeutiques complémentaires qu'ils peuvent employer dans différentes phases de la thérapie assistée aux psychédéliques.

Ces outils peuvent comprendre des techniques psycho-corporelles (psychomotricité, toucher thérapeutique, eye-gazing), la méditation, la psychanalyse, l'art-thérapie, la



logothérapie, la thérapie narrative, l'hypnose, la thérapie systémique familiale, la thérapie analytique, etc.

Les thérapeutes psychédéliques peuvent mobiliser des compétences variées selon la situation thérapeutique.

Selon Mithoefer :

*« Les thérapeutes agissent comme des auditeurs empathiques, des guides dignes de confiance, des facilitateurs de l'expression émotionnelle profonde et cathartique, et des soutiens de l'intelligence intérieure de guérison du participant... Le rôle du thérapeute consiste souvent à suivre plutôt qu'à guider le participant dans son exploration de perceptions et de réalisations nouvelles et inattendues. À d'autres moments, il peut être utile que les thérapeutes rappellent au patient que le fait d'affronter des expériences douloureuses est en fait un chemin vers la guérison... Dans ce cas, il est utile que les thérapeutes interviennent et guident le participant vers son expérience interne. Dans ce cas, l'orientation doit être proposée comme un choix possible, sans laisser entendre qu'elle est attendue ou qu'elle est la seule voie correcte à suivre. »*

### **c. Une formation spécifique à la thérapie psychédélique :**

Dans toutes les études il était essentiel que tous les thérapeutes suivent une formation spécifique à la thérapie assistée aux psychédéliques. Cette formation comprenait une partie théorique sur les effets et les risques des substances psychédéliques et une partie pratique avec des jeux de rôles ou des groupes de discussion autour de cas de patients. Les thérapeutes pouvaient aussi être formés aux différents courants ou

composantes psychothérapeutiques qui étaient incorporés à la thérapie psychédélique spécifique à l'étude.

Plusieurs modèles et protocoles de formation des thérapeutes ont été élaborés par différentes institutions et organismes qui ont participé ou sponsorisé des études cliniques tels que :

- Le CIIS (California Institute of Integral Studies) avec leur Certificat pour la thérapie assistée aux psychédéliques et la recherche (2014) (147)
- MAPS avec leur manuel pour la psychothérapie assistée à la MDMA (2016) (148)
- L'institut Usona avec leur Manuel pour les guides psychédéliques (2017)(141)
- L'Université de New York avec leur modèle psychothérapeutique pour la psilocybine dans le traitement de la dépendance à l'alcool (149) (2017)
- L'Université de Yale avec leur Manuel pour la thérapie assistée à la psilocybine dans le traitement de la dépression basé sur la thérapie ACT (2020) (150)
- Compass Pathways avec leur Programme de formation des thérapeutes pour la thérapie assistée à la psilocybine dans le traitement de la dépression résistante (2021) (151)
- L'institut Heffter avec leur programme de formation pour la psychothérapie assistée à la psilocybine (2022) (114)

Ces programmes de formation sont applicables à des études cliniques sur la thérapie assistée aux psychédéliques mais ont vocation à servir de base pour la formation des futurs thérapeutes dans un cadre clinique.

Les formateurs des thérapeutes psychédéliques sont généralement cliniciens expérimentés et compétents reconnus par leurs pairs.

Tous ces programmes de formation couvrent 12 domaines qui permettent de développer les 6 compétences essentielles citées précédemment et qui peuvent servir de base pour l'évaluation des thérapeutes :

- 1- Histoire de la recherche scientifique sur les psychédéliques et le cadre légal actuel autour des psychédéliques
- 2- Neurobiologie, neuropharmacologie, pharmacocinétique et interactions médicamenteuses des psychédéliques
- 3- Meilleures pratiques pour un « set and setting » optimal : préparation, accompagnement de l'expérience et intégration
- 4- La relation thérapeutique dans la thérapie assistée aux psychédéliques (transfert, limites, éthique, prendre soin de soi)
- 5- Observations vidéos supervisées de séances psychédéliques
- 6- Modèles thérapeutiques variées de la psychothérapie assistée aux psychédéliques
- 7- Outils thérapeutiques complémentaires
- 8- Méthodes de co-thérapie et de travail en équipe pluridisciplinaire
- 9- Modèles actuels de la conscience, de l'intelligence spirituelle et des expériences mystiques
- 10- Usage traditionnel cérémoniel des psychédéliques chez les communautés indigènes ou religieuses

11- Expérience en tant que co-thérapeute dans une étude clinique approuvée sur la thérapie assistée aux psychédéliques

12- Stage supervisé en tant que thérapeute psychédélique dans une étude clinique approuvée sur la thérapie psychédélique

Etant donné le cadre légal, il n'est pas systématiquement recommandé aux thérapeutes d'avoir une expérience psychédélique mais il est conseillé d'avoir une expérience avec des états modifiés de conscience induits par d'autres moyens légaux tels que la respiration holotropique, les rituels chamaniques (tambours, quête de vision, etc), l'isolation sensorielle, ou la participation à des cérémonies rituelles traditionnelles avec des plantes psychédéliques dans un cadre légal.

L'acquisition de ces expériences a 4 objectifs principaux :

- Développer l'intelligence spirituelle et la capacité de présence empathique lors de l'accompagnement de l'expérience psychédélique
- Comprendre le rôle primordial de la capacité de guérison spontanée de ces expériences et le rôle secondaire de soutien et d'accompagnement du thérapeute face aux expériences psychédéliques
- Avoir une connaissance personnelle de l'expérience mystique
- Etre plus confortable face aux difficultés des patients confrontés aux états modifiés de conscience

Il faut cependant noter que dans les études cliniques sur la psychothérapie assistée aux psychédéliques, les variables relatives aux compétences des thérapeutes n'ont pas été

évaluées pour leur efficacité. Les protocoles et les programmes de formation des thérapeutes ont été développés principalement dans le but de standardiser la psychothérapie en tant que variable d'intervention qu'il est nécessaire de contrôler. Un travail de recherche plus poussé est donc nécessaire pour affiner les compétences et les différents domaines de formation des thérapeutes.

## Modèle psychothérapeutique de la thérapie assistée aux psychédéliques :

Dans toutes les études cliniques l'organisation de la psychothérapie assistée aux psychédéliques a suivi le modèle conceptuel historique de la thérapie psychédélique établi par Stanislav Grof lors de ces études sur la psychothérapie assistée au LSD(152). Ce modèle est repris par les recommandations contemporaines de Johnson et al (19) et il est basé sur le concept du "Set and Setting" comprenant les 3 étapes suivantes: psychothérapie de préparation, séance d'administration, psychothérapie d'intégration.

Le terme 'Set' ou 'Etat d'esprit' du patient recouvre tous les éléments suivants :

- Les attentes, les motivations et les intentions du patient vis-à-vis de la séance d'administration de psychédélique
- La conception du thérapeute vis-à-vis de l'expérience psychédélique
- L'objectif convenu de la thérapie psychédélique
- La psychothérapie de préparation de la séance d'administration de psychédélique
- La manière d'accompagnement utilisée pendant l'expérience psychédélique.

Le terme 'Setting' ou 'Cadre' fait référence à l'environnement et aux circonstances concrètes, à la fois physiques et interpersonnelles, dans lesquelles a lieu la séance d'administration de psychédélique.

L'intersubjectivité créée par l'alliance thérapeutique au sein du set et du setting peut être considéré comme un 4<sup>ème</sup> élément thérapeutique (avec la substance, le thérapeute et le 'set and setting').

*La phase de préparation :*

**Interactions médicamenteuses, sevrage en antidépresseur et autres psychotropes :**

La majorité des études cliniques avaient pour but d'évaluer principalement la psilocybine en monothérapie et les patients inclus souffraient de troubles psychiatriques qui n'étaient pas soulagés par leur traitement habituel, il était donc justifié de sevrer progressivement le traitement psychiatrique habituel avant la prise de psilocybine.

Une autre justification pour le sevrage en antidépresseurs provient du fait qu'il a été suggéré par certaines études que les traitements antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS ou IRSNA) atténuent l'effet psycho-actif du LSD par interaction avec le système sérotoninergique au niveau des récepteurs 5HT2 et 5HT1A et en modifiant les concentrations extracellulaires de sérotonine.(153) (154)

Cependant des études récentes qui ont étudié la co-administration de psilocybine et d'escitalopram n'ont pas retrouvé d'atténuation de l'intensité de l'expérience psychédélique mais seulement une réduction de certains effets subjectifs négatifs (peur, anxiété) et des effets indésirables cardiovasculaires et généraux.(155)

Par ailleurs l'étude de Goodwin et al qui a étudié l'efficacité du traitement par psilocybine chez des patients traités par ISRS a retrouvé des résultats de sécurité et d'efficacité comparables aux études sur la psilocybine en monothérapie. (112)

Cela suggère que les ISRS n'atténuent pas les effets des psychédéliques de manière significative et que le sevrage en antidépresseur ne doit pas forcément être une recommandation systématique des thérapies psychédéliques. Cela peut avoir une implication clinique importante, surtout pour les patients chez qui l'arrêt du traitement antidépresseur n'est pas souhaitable.

D'autres études ont montré que les traitements antipsychotiques atténuent les effets subjectifs des psychédéliques par antagonisation des récepteurs 5HT2A et D2. C'est pour cela que les antipsychotiques atypiques tel que la rispéridone ou l'olanzapine sont utilisés en tant que traitement d'urgence en deuxième intention en cas de réaction indésirable sous l'influence des psychédéliques.(156)

Cet effet d'atténuation est également retrouvé avec la buspirone (agoniste 5HT1A et 5HT2A) et les benzodiazépines (également utilisés comme traitement d'urgence de première intention en cas de réaction indésirable).

Les traitements hypnotiques pris au long cours depuis plus de 6 semaines étaient cependant tolérés.

Les études portant sur la co-administration de psychédélique et de traitement thymorégulateur suggèrent un risque d'accentuation des effets psychédéliques et un risque de convulsion plus important avec le lithium notamment mais avec de faibles niveaux de preuve.(156)



C'est pour cela qu'il est recommandé de façon générale de réaliser le sevrage en psychotropes avec une période de wash-out complète équivalente à 5 demi-vies soit 2 semaines pour la plupart des ISRS et 4 semaines pour la fluoxétine avant l'administration de psychédélique.

### **Séances de préparation :**

Dans les études cliniques, les séances de préparation se déroulent sur 1 à 4 rencontres hebdomadaires de 1 à 2h avec le thérapeute qui va accompagner le patient pendant l'administration, pour une durée totale de 2 à 8h de préparation sur une période de 1 à 4 semaines. La présence du co-thérapeute ou du thérapeute assistant est recommandée pendant au moins une de ces séances.(19)

Les objectifs des séances de préparation sont multiples.

#### 1- Etablir une alliance thérapeutique :

En premier lieu il est primordial d'établir une alliance thérapeutique et une relation de confiance entre le thérapeute, le co-thérapeute et le patient. Plus la préparation est longue plus cela permet au patient de se familiariser davantage avec les thérapeutes. Il est également recommandé que les séances de préparation se déroulent dans la même pièce où se déroulera l'administration afin que le patient se familiarise avec l'environnement. Cette alliance et cette familiarité thérapeutique est essentielle pour minimiser les réactions adverses telles que l'anxiété et la peur lors de l'expérience psychédélique.

L'établissement d'un rapport de confiance passe par l'entretien et la discussion sur l'histoire du patient (enfance, événements de vie significatifs, relations sociales et affectives, valeurs, croyances philosophiques et/ou spirituelles), de son fonctionnement (schémas cognitifs, gestion émotionnelle, symptômes), de ses relations interpersonnelles et du retentissement fonctionnel de son trouble sur sa qualité de vie. L'attitude non-jugeante et l'acceptation de tous les aspects du patient (positifs et négatifs) par le thérapeute permettra au patient de se sentir complètement à l'aise en présence du thérapeute lors de l'expérience psychédélique et d'éviter les réactions paranoïaques.

De plus, lors de l'expérience psychédélique beaucoup de matériel personnel peut émerger avec des pensées et émotions intenses liées à l'histoire du patient donc la connaissance de son histoire de vie peut aider le thérapeute à mieux comprendre son expérience et proposer un soutien interpersonnel plus adapté lors des moments difficiles.

Il est important que les thérapeutes jugent qu'un rapport de confiance est suffisamment établi avant l'administration de psychédélique. Si le rapport de confiance est jugé insuffisant il est possible de rajouter des heures de préparation ou bien d'annuler l'administration de psychédélique.

Il faut cependant veiller à ce que le patient ne se sente pas obligé de réaliser la séance d'administration du fait de l'engagement et de la relation thérapeutique et de le soutenir s'il décide de se retirer de la thérapie à tout moment de la préparation.

## 2- Discuter des intentions et des attentes thérapeutiques du patient :

Cette étape permet de discuter des motivations et des attentes du patient vis-à-vis de la thérapie psychédélique. Elle permet d'aider le patient à formuler des intentions et des attentes claires en fonction de ses troubles, son histoire et ses difficultés psychologiques et de discuter de la manière dont l'expérience psychédélique pourrait l'aider. Cela permet de maximiser le bénéfice thérapeutique de l'expérience. Des expériences précédentes du patient avec la prise d'hallucinogènes ou de psychédéliques peut être aussi discutée.

Il peut lui être demandé de rédiger ses intentions à l'écrit.

Il faut cependant veiller à rappeler au patient qu'après avoir établi ses intentions, il ne faut pas être dans le contrôle pendant l'expérience et qu'il faut savoir lâcher prise et faire confiance au processus thérapeutique.

## 3- Psycho-éducation sur les effets des psychédéliques :

Il faut décrire aux patients l'éventail des expériences possibles lors de la prise de psychédéliques, le temps pour que les effets débutent et la durée d'action du traitement.

Les différentes expériences décrites au patient sont les altérations de la perception (hallucinations/illusions visuelles, hallucinations/illusions cénesthésiques, synesthésie), les altérations émotionnelles (intensification des émotions positives ou négatives de l'euphorie au désespoir), altération de la perception du temps et de l'espace, altération des pensées et apparition de nouveaux insights (émergence de souvenirs autobiographiques, réflexion sur les circonstances de vie actuelles et sur les relations

interpersonnelles), et la possibilité d'avoir des expériences hautement symboliques, mystiques ou spirituelles.

Il est important d'expliquer aux patients que ces expériences ne sont pas uniquement vécues en tant qu'observateur mais qu'il peut y avoir une altération du sens du soi avec la sensation de fusionner avec l'environnement et de perdre la notion subjective de sa propre identité (ce qu'on appelle une expérience de dissolution de l'ego).

Il est également important de l'informer qu'il peut survenir des expériences difficiles pendant la séance telles que la peur, de l'angoisse, une dysphorie intense voire un état psychotique aigu (paranoïa). Ces expériences difficiles sont liées soit à des illusions ou des perceptions angoissantes, des pensées ou émotions difficiles liées à des difficultés passées ou présentes, ou une peur liée à l'altération du sens de sa propre identité subjective. Il faut expliquer au patient qu'il est important lâcher prise et de s'abandonner face à ces expériences en faisant confiance au fait qu'il retrouvera son état de conscience habituel à la fin de l'expérience. Par exemple le patient peut ressentir qu'il est sur le point « de fondre » ou « d'exploser », face à ces sensations il faut l'encourager à se laisser faire. En cas d'apparition d'imagerie ou de figures symboliques angoissantes il faut l'encourager à aller vers ces images/figures et de les explorer ou rentrer en interaction avec au lieu d'essayer d'y échapper.

Il faut réagir de la même façon devant des sensations physiques désagréables (nausées, conscience accrue des battements cardiaques et de la respiration, etc) : accepter ces sensations et faire confiance au fonctionnement de son corps.

Des techniques de relaxation peuvent aussi être enseignées au patient telles que la cohérence cardiaque ou la méditation auxquelles il pourrait s'entraîner chez lui avant la séance d'administration.

En cas de besoin, les participants sont informés que deux classes différentes de médicaments d'urgence (benzodiazépine et antipsychotique de deuxième génération) seraient disponibles (en per-os et en IM) pour gérer une détresse psychologique majeure ou un état d'agitation ou de délire aigu.

Après avoir informé le patient de tous ces effets y compris des effets indésirables qui peuvent durer quelques heures à plusieurs jours après l'expérience, il est important de recueillir son consentement éclairé et de respecter sa volonté de se retirer de la thérapie.

#### 4- Explication du déroulement et consignes concernant la séance d'administration :

Les informations logistiques concernant la séance d'administration sont délivrées au patient : horaires, lieu, durée, thérapeutes accompagnants.

Il est également possible de lui montrer la salle d'administration et de simuler l'expérience en l'invitant à s'allonger avec un masque sur les yeux en écoutant la musique afin de se familiariser avec le cadre.

Il faut également demander au patient de respecter certaines consignes préalables :

- Pas de consommation de produits psychoactifs dont l'alcool, la nicotine et la caféine dans les 24h précédant l'administration

Si le patient consomme de la caféine (café ou thé) régulièrement il peut consommer sa dose habituelle de caféine le jour de la séance d'administration

Si le patient est fumeur il doit être capable de rester abstinent au moins pendant la durée de la séance

Pour les patients alcoolo-dépendants ils ne doivent pas présenter de signes de sevrage en alcool avant la prise de psychédélique

- Pas de prise de médicaments vasoactifs tels que le sildenafil ou le tadalafil dans les 72h précédant la séance d'administration
- Pas d'auto-médication ou de compléments alimentaires dans la semaine précédant la séance d'administration (à l'exception du paracétamol, AINS, et doses communes de vitamines et minéraux)
- Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de la thérapie.
- Avoir une personne de confiance qui doit rencontrer l'équipe et fournir ses coordonnées. Cette personne doit pouvoir conduire le patient lors de la sortie et passer la nuit avec lui pour le surveiller. A défaut le patient devra passer une nuit sur place.
- Le patient doit arriver le matin de la séance quasiment à jeun ou ayant pris un petit déjeuner léger (pour minimiser le risque de nausées pendant l'expérience)
- Le patient peut ramener avec lui des objets ayant une signification personnelle ou spirituelle importante (photos de ses proches, images ou objets religieux, etc)
- Le patient doit accepter de ne pas quitter la pièce de la séance d'administration jusqu'à la fin de la séance et après l'évaluation et l'autorisation des thérapeutes.

- Le patient ne doit pas manifester de comportement agressif envers lui-même ou les autres et suivre les consignes du thérapeute pendant la séance.
- Le patient ne doit pas manifester de comportement sexuel pendant la séance
- Discuter de la possibilité d'avoir recours au toucher thérapeutique en cas de détresse émotionnelle avec le consentement du patient et dans une forme préalablement établie avec le patient.
- Le patient doit appeler l'équipe thérapeutique ou le 15 en cas de survenue d'idées suicidaires pendant toute la durée de la thérapie

Enfin il faut dédier un temps suffisant pour adresser toutes les questions et préoccupations du patient concernant la séance d'administration.

*La séance d'administration :*

### **Cadre de l'expérience (« Setting ») :**

Le « Setting » ou cadre désigne l'espace physique, l'environnement et le contexte dans lequel les psychédéliques sont administrés. Cela comprend les personnes présentes (thérapeute et co-thérapeute) et d'autres facteurs tels que le décor, la musique, et les dispositifs de sécurité.

Tous ces facteurs exercent un rôle déterminant sur l'expérience subjective du patient, c'est pour cette raison que les études cliniques sur les psychédéliques mettent l'accent là-dessus pour optimiser l'efficacité thérapeutique et minimiser le risque d'évènements indésirables.(150)

Tout d'abord l'environnement doit être esthétiquement agréable afin de réduire les risques de détresse psychologique. Un environnement clinique ou hospitalier évoquant une atmosphère froide et aseptique (murs blancs, blouses blanches, équipements médicaux, etc) augmenterait le risque de déclencher des réactions anxieuses et psychosomatiques lors de l'expérience psychédélique. Il est donc préférable d'utiliser une pièce conviviale ressemblant à un salon ou une salle de séjour, confortablement meublée (avec un canapé ou divan), joliment décorée (œuvres d'art, fleurs, tentures murales, etc) et dépourvue d'équipements médicaux. Seul un bassin de vomissement et un appareil de mesure tensionnelle peuvent être à disposition.



*Figure 53 Exemples de pièces adaptées à l'administration de psychédéliques*



Il est également important de sécuriser l'environnement d'un point de vue physique afin d'éviter toute mise en danger du patient en cas de réaction indésirable lors de la prise de psychédélique (état psychotique aigu). Cela implique le retrait de tout objet dangereux (meubles aux coins pointus, objets tranchants, lampes en verre, etc) et des fenêtres sécurisées. Il ne doit pas y avoir de téléphone dans la pièce et le patient ne doit pas avoir son téléphone portable pendant la séance afin d'éviter toute interaction indésirable des personnes extérieures.

Des toilettes privées doivent être proches et facilement accessibles. Si les toilettes sont publiques le thérapeute accompagnant devrait s'assurer que le patient n'interagisse pas avec d'autres personnes pendant son passage.

Il n'est pas toujours possible d'aménager un environnement répondant parfaitement à tous ces critères, les équipes thérapeutiques devront toutefois faire preuve d'ingéniosité pour rendre l'environnement le plus confortable et sécurisant possible.(19)

### **Evaluation du patient avant l'administration :**

Le jour de la séance d'administration il est généralement recommandé au patient d'arriver le matin vers 8h30 ou 9h quasiment à jeun ou ayant pris un petit déjeuner léger (un petit déjeuner léger peut lui être proposé sur place).

Avant la prise de psychédélique il est essentiel de conduire une réévaluation du patient pour vérifier que toutes les conditions de sécurité sont réunies afin de minimiser les réactions psychologiques indésirables.

Les thérapeutes doivent vérifier les points suivants avant la prise :

- Survenue de problèmes de santé récents

- Prise de médicaments récents
- Evaluation de l'état psychologique du patient et du risque suicidaire
- Rappels des consignes de sécurité et recueil du consentement du patient

Si les thérapeutes jugent que les conditions de sécurité ne sont pas réunies (état psychologique fragile, alliance thérapeutique insuffisante, etc) la séance peut être reportée sur décision des thérapeutes. Il est cependant normal que les patients présentent un certain degré d'anxiété anticipatoire ou d'excitation avant la séance.

Une recherche de toxiques urinaires (ainsi qu'un éthylotest dans certaines études) doit être systématiquement réalisée et doit être négative avant l'administration de psychédélique. En cas de résultat positif la séance d'administration est annulée ou reportée.

Un test de grossesse urinaire est aussi réalisé pour les femmes en âge de procréer qui doit être négatif. En cas de positivité la séance d'administration est annulée ou reportée.

Une prise des constantes cardiovasculaires est également réalisée :

- La tension artérielle doit être  $\leq 140/90$ .  
En cas d'hypertension artérielle systolique  $> 140$  ou diastolique  $> 90$  la mesure tensionnelle doit être répétée après 5 minutes de repos allongé. Si 3 mesures tensionnelles sont élevées la séance doit être annulée ou reportée.
- La fréquence cardiaque doit être comprise entre 50 et 100bpm.

En cas de tachycardie > 100bpm ou de bradycardie < 50bpm les mesures sont répétées après 5 minutes de repos allongé. Si 3 mesures de fréquence cardiaque sont anormales la séance est annulée ou reportée. (111)

### **Modalités de dosage et nombre de séances :**

Après la réévaluation du patient et l'établissement des mesures de sécurité, le patient peut procéder à la prise du traitement psychédélique généralement par voie orale. Différents schémas de dosages et nombre de séances ont été proposés dans les études.

Historiquement le modèle de thérapie psychédélique (contrairement au modèle psycholytique) utilise des doses moyennes à élevées de psychédéliques sur une ou plusieurs séances.

Les études contemporaines sont basées sur le modèle psychédélique et ont utilisé des schémas thérapeutes comprenant entre 1 à 4 séances d'administration avec une escalade des doses.

La plupart des études ont débuté par :

- une dose faible ou modérée : 10 à 20mg/70kg (0,16 à 0,215mg/kg) de psilocybine ou 100ug à 150mcg de LSD
- suivie par une dose élevée : 25 à 40mg/70kg (0,35 à 0,57mg/kg) de psilocybine ou 200mcg de LSD

(N.B : les doses de psilocybine sont calculées en fonction du poids pour un IMC maximal de 35 alors que les doses de LSD ne sont pas influencées par le poids(104) (114)).

Il a été montré que les doses modérées produisent des expériences mystiques positives d'intensité modérée et des expériences difficiles d'intensité faible alors que les doses élevées produisent des expériences mystiques positives d'intensité forte et des expériences difficiles d'intensité modérée.(104)

Comme les doses élevées sont associés à des taux plus importants d'expériences difficiles (anxiété, paranoïa, peur de mourir, etc) (135), un schéma d'escalade de dose permet d'exposer le patient aux psychédéliques de manière progressive pour se familiariser avec l'expérience et améliorer sa tolérance en minimisant les expériences difficiles et les effets indésirables. Cela permet au patient d'avoir une expérience différente en cas d'expérience difficile la première fois, cependant si la dose modérée est mal tolérée par le patient, le dosage n'est généralement pas augmenté à la prochaine séance.

L'étude de Bogenschutz et al a conçu un arbre décisionnel permettant de décider du schéma du dosage jusqu'à 40mg/70kg en fonction de la tolérance du patient de sa réponse subjective (score MEQ) à une première dose de 25mg/70kg.(128)

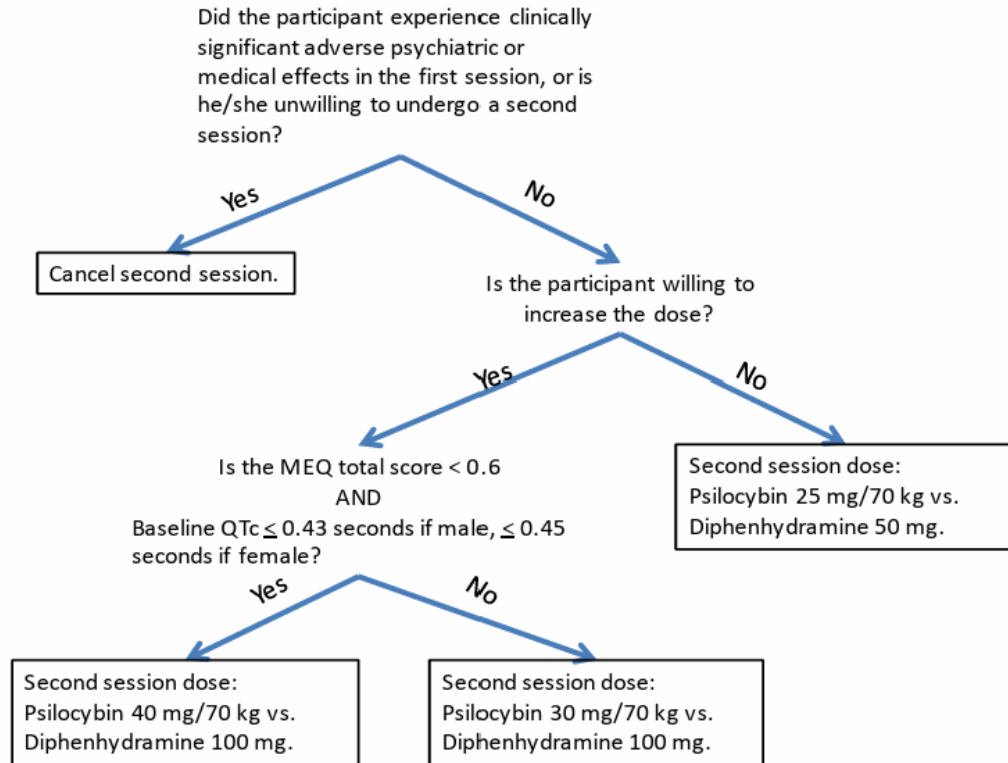


Figure 54 Algorithme pour la détermination du dosage de la 2ème séance de psilocybine

Il est important également de respecter la volonté du patient d'augmenter le dosage ou pas.

La multiplication des séances en escaladant les doses permet également d'améliorer et consolider la réponse thérapeutique en augmentant la prévalence des expériences mystiques et des effets thérapeutiques persistants.(157) De plus, la plupart des patients dans les études ont exprimé l'envie de prolonger le processus thérapeutique avec des séances supplémentaires.

Dans le traitement de l'addiction, la multiplication des séances d'administration permet d'augmenter le taux et la durée de l'abstinence en proposant aux patients une nouvelle chance pour arrêter leurs consommations et en consolidant leur abstinence grâce à l'effet « afterglow » (ou effet rémanent) des psychédéliques : une période étendue après

la séance psychédélique, limitée dans le temps, et caractérisée par une amélioration de l'humeur, une réduction de l'anxiété, une augmentation de l'empathie relationnelle et une réduction des consommations.(139)

L'étude de Von Rotz et al a montré toutefois qu'une seule administration d'une dose modérée de 15mg de psilocybine peut se montrer suffisamment efficace dans le traitement de la dépression primaire.(114)

### **Déroulement de la séance :**

Lors de la prise du traitement psychédélique, les intentions établies lors des séances de préparation sont rappelées avec le patient.

Les conseils sur la manière d'appréhender l'expérience sont rappelées également : faire confiance, s'ouvrir à l'expérience, lâcher prise, se laisser faire. Il leur est recommandé d'accepter toutes les émotions qui surviennent y compris les émotions négatives comme la peur ou l'anxiété et de permettre à l'expérience de se dérouler naturellement sans lui opposer de résistance psychologique. Ils sont toutefois invités à signaler au thérapeute s'ils vivent des émotions difficiles.

Toutes les questions ou préoccupations du patient sont adressées. Certaines activités comme un temps de silence, la relaxation ou la méditation peuvent être proposées en attendant le début des effets pour favoriser le lâcher prise et réduire l'anxiété.

Les patients sont ensuite invités à s'allonger confortablement avec un masque sur les yeux en écoutant de la musique via des écouteurs ou des haut-parleurs. Cela permet de réduire les distractions environnementales et la pression sociale d'interagir avec les thérapeutes, ce qui favorise le calme, la relaxation et la sécurité pour s'ouvrir à

l'expérience. Cela permet aussi aux patients de se concentrer sur leur expérience et leur voyage intérieur, ce qui favoriserait les expériences positives, significatives et thérapeutiques pour le patient. La liste d'écoute musicale est spécialement conçue pour correspondre aux effets phénoménologiques temporels de la psilocybine au cours de son action.

Les effets de la psilocybine apparaissent 40min après l'ingestion et durent entre 6 et 8h alors que les effets du LSD apparaissent au bout de 60min après l'ingestion et durent entre 9 et 12h.

Les patients pourront se déplacer librement dans la salle pendant la séance mais ils seront encouragés à rester dans cette position (allongé avec un masque et des écouteurs) par défaut pour la majeure partie de la séance et ils pourront interagir plus librement avec les thérapeutes en dernière partie de séance (dernière heure en général).

pendant les séances d'intégration.



*Figure 55 Patient allongé pendant une séance psychédélique avec un masque sur les yeux et des écouteurs de musique pour favoriser l'introspection et réduire les distractions*

## **Rôle des thérapeutes pendant la séance :**

L'alliance thérapeutique et le soutien interpersonnel apporté par les thérapeutes jouent un rôle primordial pour assurer le bon déroulement de la séance et la minimisation des réactions indésirables.

La posture thérapeutique pendant la séance doit être celle d'un soutien non-directif dans un environnement sécurisant pour favoriser la relaxation des croyances et l'émergence d'insights sous forme d'expériences significatives transformatrices. La posture non-directive suggère que c'est l'intelligence de guérison intérieure du patient catalysée par le traitement psychédélique qui est à l'origine du processus thérapeutique et le thérapeute n'aurait qu'un rôle de facilitateur de ce processus. Il doit donc faire confiance à tout ce qui émerge pendant la séance comme ayant une valeur thérapeutique, de manière analogue à une situation de cure analytique.(150) Cette posture peut également se rapprocher d'une approche thérapeutique Rogérienne ou existentielle.(104)

Pendant les effets des psychédéliques il n'est pas recommandé aux thérapeutes d'initier des interactions avec les patients et leurs interventions doivent rester minimales. Les thérapeutes doivent cependant rester attentifs pour pouvoir répondre aux besoins du patient et à ses initiatives d'interactions.

Leur rôle est d'encourager le patient à explorer son expérience intérieure et de lui apporter un soutien interpersonnel lorsqu'il est train de traverser des émotions difficiles ou une détresse physiologique ou psychologique aigue (anxiété, nausées, velléités auto-agressives, etc). Ils peuvent contacter le médecin de garde en cas d'urgence.



Le **soutien interpersonnel** peut s'agir d'une réassurance psychologique avec une écoute empathique non-jugeante, une réassurance physique (main rassurante sur le bras ou l'épaule, tenir les mains du patient de façon rassurante) ou la réorientation à la réalité (rappeler le contexte, le lieu, l'heure et le temps restant pour la séance).

Ce n'est que vers la fin de l'expérience après l'atténuation des effets subjectifs que les thérapeutes peuvent débriefer avec le patient et l'encourager à décrire son expérience de façon détaillée. Cela permet de consolider sa mémoire de l'expérience, qui peut être éphémère étant donné l'état pseudo-onirique dans lequel il se trouve. Cet échange thérapeutique s'apparente à une thérapie psycholytique (psychothérapie avec de faibles doses de psychédéliques) et permet de débiter le processus d'intégration. Il peut aussi être demandé au patient d'écrire le récit de son expérience afin de pouvoir s'en servir plus tard lors des séances d'intégration.

### **Rôle de la musique :**

La musique est utilisée dans toutes les études contemporaines de psychothérapie assistée aux psychédéliques (psilocybine et LSD) diffusée à l'aide d'écouteurs ou de haut-parleurs.

L'utilisation de la musique avec la thérapie psychédélique rejoint le principe de la musicothérapie à savoir induire ou amplifier un état émotionnel dans un but thérapeutique.(143)

Son rôle est de guider et soutenir l'expérience car elle peut affecter de manière significative les effets subjectifs et les résultats thérapeutiques. Elle favorise les expériences significatives (expériences mystiques, spirituelles, insights), la libération

émotionnelle (effet cathartique) et le traitement des souvenirs autobiographiques pendant l'expérience.

La musique permet également de réduire les distractions environnementales et l'envie d'interagir avec les thérapeutes pendant l'expérience, favorisant l'immersion profonde dans l'expérience psychédélique. Elle peut également jouer un rôle de soutien et de réassurance pour le patient et agir comme un guide non-verbal (« hidden therapist ») structurant l'expérience.(104)

Kaelen et al(158) ont montré que la musique pouvait avoir des effets positifs ou négatifs sur l'expérience subjective du patient.

Les effets positifs de la musique peuvent être : un sentiment de calme et de sécurité, le sentiment d'être guidé, l'évocation d'émotions, de souvenirs et d'images personnellement significatifs, un sentiment d'ouverture à l'expérience et une intensification positive de l'expérience.

Les effets négatifs de la musique peuvent être : un sentiment d'être mal guidé, l'évocation d'émotions et d'images désagréables, un sentiment de résistance à l'expérience et une intensification négative de l'expérience.

De plus il a été montré que la nature de l'expérience musicale pouvait prédire la réponse thérapeutique.(158)

Des études qualitatives sur des patients traités par psychothérapie assistée à la psilocybine a révélé que la musique est considérée par les patients comme un élément important de l'expérience. Plusieurs ont décrit la musique comme un guide qui les aidait à éprouver et accepter des émotions douloureuses.(80)

Selon Barrett et al il est donc recommandé que le séquençage des morceaux de la liste d'écoute musicale soit en adéquation avec les différentes phases de l'expérience(159) :

- Des morceaux pour la phase de début d'apparition des effets (avant d'atteindre le pic de l'expérience) : mélodies variables et hétérogènes avec une dynamique constante (pas de montée ou descente progressive)
- Des morceaux pour la phase de pic de l'expérience : une musique homogène avec une structure cyclique et régulière qui monte lentement et progressivement vers une apogée.

Les variations ou les transitions brutales au cours de cette période peuvent entraîner un sentiment d'angoisse et d'hypervigilance qui pourrait perturber l'expérience.

Les genres de musique qui sont typiquement recommandés et utilisés dans les études cliniques sont la musique classique occidentale ou la musique New Age mais aucun genre de musique spécifique n'a montré sa supériorité thérapeutique. Strickland et al a néanmoins montré que les musiques instrumentales avec des instruments ayant une signature harmonique forte (instruments exotiques notamment) favoriseraient les expériences mystiques plus que la musique classique.(160)

Barrett et al a ainsi recommandé une liste de 27 morceaux pour la phase de début et 27 morceaux pour la phase de pic.(159)

Plusieurs études cliniques ont également publié leur playlist musicale adaptée pour l'expérience thérapeutique.(135) (110) (115) (cf annexe)

D'autres études cliniques ont utilisé des playlists personnalisées en fonction des goûts du patient.(116)

Kaelen et al a identifié 6 critères à prendre en considération dans la sélection d'une playlist musicale adaptée à la thérapie psychédélique : l'orientation donnée à l'expérience par le ton de la musique, l'adaptation de la musique aux différentes phases de l'expérience, l'adaptation de la musique aux goûts et au processus personnel du patient, préparer le patient à s'ouvrir à la musique, laisser des périodes de silence, un matériel technique adapté pour écouter la musique pendant la séance.(158)

Pour l'avenir, une meilleure compréhension des expériences et des réponses à la musique pendant la thérapie psychédélique permettrait d'optimiser le développement de protocoles musicaux flexibles qui pourraient améliorer la thérapie psychédélique. Les musicothérapeutes pourraient aussi participer à la recherche sur la thérapie psychédélique en contribuant à optimiser les protocoles musicaux utilisés et participer aux séances de thérapie psychédélique au sein des équipes thérapeutiques.(161)

### **Gestion des risques et mesures de sécurité pendant la séance :**

La minimisation des risques liés à la prise de psychédéliques est d'abord assurée par la sélection attentive des patients éligibles et par la phase de préparation avant la séance d'administration.

Pendant la séance la sécurité du patient est assurée par un environnement physique adapté ('setting'), la présence, la surveillance et la réassurance des thérapeutes (soutien interpersonnel) pendant l'expérience, le recours à un médecin d'astreinte en cas d'urgence et la possibilité d'administrer des médicaments d'urgence ou d'orienter le patient vers le service des urgences et enfin l'évaluation du patient à la fin de l'expérience avant d'autoriser son retour à domicile.

### Surveillance par les thérapeutes :

Les séances sont généralement accompagnées par 2 thérapeutes (1 thérapeute principal et 1 thérapeute assistant ou co-thérapeute) avec qui une alliance thérapeutique a déjà été établie au préalable.

Les thérapeutes peuvent réaliser des pauses courtes à tour de rôle (pour aller aux WC par exemple) mais au moins un thérapeute doit toujours rester présent et attentif au patient pendant toute la durée de la séance.

Il est recommandé de limiter le nombre de personnes présentes avec le patient à 2 thérapeutes accompagnants et éventuellement le médecin d'astreinte si besoin (des membres de l'équipe supplémentaires ne peuvent intervenir qu'en cas d'urgence) afin de limiter le contact avec des personnes étrangères non familières pour le patient pendant l'expérience et réduire les distractions possibles. Les membres de l'équipe qui sont susceptibles d'entrer potentiellement en contact avec le patient lors de la séance doivent avoir rencontré le patient au moins une fois au préalable et établi un minimum de confiance.

Lorsque le patient doit se déplacer ou déambuler il est recommandé à un thérapeute de l'épauler (rester près de lui, lui tenir le bras ou l'épaule) car le patient pourrait être désorienté lors de la marche à cause des distorsions de la perception et de la proprioception sous l'influence de doses élevées de psychédéliques.

Il est essentiel que le patient soit accompagné par un thérapeute lorsqu'il se déplace aux toilettes afin de limiter les distractions et les interactions avec des personnes extérieures mais aussi pour surveiller le risque de fugue. Le thérapeute doit se tenir à proximité des WC en attendant le patient et la porte des WC ne doit pas être

verrouillable ou doit être déverrouillable par le thérapeute afin qu'il puisse venir en aide au patient en cas d'urgence ou de difficulté (risque suicidaire notamment).(19)

Le risque de fugue est un risque sérieux pendant les séances psychédéliques.

Plusieurs fugues et tentatives de fugues ont eu lieu dans les études cliniques contemporaines et historiques sous l'effet de la paranoïa ou d'un délire. Une fugue sous l'influence des psychédéliques peut comporter un risque de mise en danger du patient (risque suicidaire ou d'accident de la voie publique). En cas de tentative de fugue d'un patient lors de la séance, le thérapeute doit rediriger le patient vers la salle d'administration de manière bienveillante et empathique mais à la fois ferme.(19)

#### Méthodes de réassurance interpersonnelle :

En cas de réaction anxieuse du patient pendant la séance il faut d'abord répondre par un soutien interpersonnel (rassurer et reconforter le patient verbalement). En cas d'escalade de la détresse émotionnelle en crise d'angoisse ou en état d'agitation, les thérapeutes doivent rester calmes et empathiques afin de sécuriser le patient. Il ne faut pas être directif ou essayer directement de réorienter le patient vers la réalité au risque de l'insécuriser et d'aggraver son état. Il faut plutôt inviter le patient à lâcher prise et à s'abandonner à l'expérience. Il est cependant possible de lui rappeler qu'il est sous l'influence d'un traitement psychédélique et qu'il va retrouver son état de conscience habituel après quelques temps.

Si le patient n'est pas accessible à la réassurance verbale à cause de l'intensité des effets subjectifs, les thérapeutes peuvent avoir recours au toucher thérapeutique (avec le consentement préalable du patient avant la séance) : une main rassurante sur le bras

ou l'épaule voire tenir la main du patient (il s'agit d'un ancrage interpersonnel puissant pendant l'expérience psychédélique). Ces méthodes de réassurance physique permettent aux patients de se sentir beaucoup plus stables et connectés pendant l'expérience, mais ces techniques doivent être répétées à l'avance lors de la phase de préparation afin d'être normalisées pour le patient.(19)

Dans la majorité des cas si les patients ont été bien sélectionnés avant la thérapie les mesures de réassurance ci-dessus devraient être suffisantes pour calmer les détresses psychologiques aiguës.

#### Médicaments d'urgence :

Cependant en cas d'échec des mesures de réassurance, une intervention pharmacologique peut être employée en dernier recours (le patient doit donner son consentement anticipé avant la séance). Des médicaments d'urgence devraient donc être à disposition et la décision d'administrer un traitement doit être prise par le médecin d'astreinte.

En première intention, il faut administrer un traitement anxiolytique de la famille des benzodiazépines. Il est recommandé d'utiliser 10mg de diazépam (étant donné son action rapide) ou 1-2mg de lorazepam (demi-vie plus courte que le diazépam), mais des doses de 15 à 30mg de diazépam toutes les heures peuvent être utilisées en cas de détresse prolongée. La voie orale doit être privilégiée, mais la voie parentérale peut être utilisée en cas d'échec.

En deuxième intention, en cas d'escalade de la situation en délire aigu réfractaire aux anxiolytiques, un traitement antipsychotique de 2<sup>e</sup> génération peut être administré tel

que la rispéridone ou l'olanzapine (pour leur effet antagoniste 5HT2A). Il est cependant recommandé d'éviter le recours aux antipsychotiques car l'effet sédatif des antipsychotiques peut être très désagréablement vécu par les patients sous psychédéliques, ce qui peut provoquer des difficultés psychologiques persistantes au long cours. Les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération sont contre-indiqués en tant que médicament d'urgence car ils aggravent l'état psychotique aigu lors d'une expérience psychédélique. La kétansérine (un antagoniste 5HT2A) semble être un traitement efficace pour atténuer les effets psychédéliques.

Face au risque d'hypertension artérielle des médicaments anti-hypertenseurs doivent être également mis à disposition (cf. « Surveillance cardio-tensionnelle »).

En cas d'apparition de céphalées intenses et persistantes lors des séances il est possible d'administrer un traitement par paracétamol ou AINS en prise unique.(127)

Dans toutes les études contemporaines sur la psilocybine, seuls 2 patients dans l'étude de Bogenschutz(109) (sur la psilocybine dans le traitement de la dépendance à l'alcool) ont reçu une dose de 10mg de diazépam PO pour un état anxieux lors de leur 2eme séance de psilocybine qui a été résolutif au bout de 45min et 210min.

Sur les 54 patients traités par LSD, 1 patient dans l'étude de Holze et al(137) a nécessité un traitement d'urgence par lorazepam puis olanzapine et dans l'étude de Gasser et al(130) 2 patients ont nécessité un traitement d'urgence par benzodiazépine.

Dans tous les autres cas, les patients étaient accessibles à la réassurance psychologique des thérapeutes de l'étude.



### Orientation vers le service des urgences :

Finally in case of failure of pharmacological measures to treat an acute state of agitation or acute delirium, the patient can be oriented towards an emergency service as a last resort. This decision is made by the on-call doctor who can decide to call an ambulance or simply that the patient be escorted by the therapeutic team. But it is preferable to avoid this situation because the emergency staff is not specifically trained in the management of psychotic states which can lead to psychological complications in the long term for the patient.

Consequently, all possible efforts must be deployed to treat a difficult experience on site, even if a pharmacological intervention is necessary.(19)

### Rôle du médecin d'astreinte :

In all clinical studies an on-call doctor was reachable by the therapists during the administration session (at least until the end of the subjective effects). He is medically responsible for the safety of the patient in case of medical or psychiatric emergency and must decide to administer a pharmacological treatment (anxiolytic, sedative or anti-hypertensive) or to orient the patient towards the emergency services. He must be able to get to the site quickly (within 5 minutes maximum)(116).

The on-call doctor is also responsible for the evaluation of the patient at the end of the session to authorize his discharge. In certain studies he must remain reachable until the next day if the patient never signals an emergency to the therapeutic team. (111)

### Surveillance cardio-tensionnelle :

Le risque d'hypertension ou de tachycardie lié à l'administration de psychédéliques s'explique par leurs effets légèrement sympathomimétiques.

Dans toutes les études cliniques les constantes cardiovasculaires sont vérifiées en amont puis surveillées à des intervalles réguliers pendant la séance d'administration et recontrôlées à la fin de la séance avant d'autoriser le patient à sortir.

La majorité des études ont retrouvé une élévation légère et transitoire bénigne de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque lors des séances d'administration, seulement 2 patients dans l'étude de Goodwin et al ont eu des élévations significatives de la tension qui ont nécessité un traitement anti-hypertenseur il s'agit donc d'un effet indésirable rare.(112)

Les différents traitements d'urgence de l'hypertension artérielle mises à disposition dans les études sont la clonidine, la nifédipine, la nitroglycérine(111), le captopril, l'hydralazine(127) et le labétalol(19) disponibles en per-os ou intra-veineux. Ces traitements sont administrés après l'évaluation du médecin d'astreinte qui peut orienter le patient aux urgences en cas d'échec.

Dans le protocole de l'étude de Raison et al(111) il est proposé que le thérapeute appelle le médecin d'astreinte si la TAS > 170 ou la TAD > 95 ou la FC>110bpm afin d'évaluer et prendre en charge le patient.

Si à la fin de la séance la TA > 140/90 ou la FC > 100bpm à 3 reprises, le médecin d'astreinte doit intervenir pour évaluer et prendre en charge le patient qui ne doit pas quitter avant que son état se stabilise.

### Evaluation du patient à la fin de la séance et retour à domicile :

La majorité des patients sont aptes à rentrer au domicile à la fin de la durée d'action du traitement psychédélique (6h pour la psilocybine et 12h pour le LSD) après une évaluation médicale et psychiatrique par le médecin d'astreinte et en l'absence de contre-indication.

Une évaluation de l'état psychiatrique du patient permet de vérifier s'il persiste des effets résiduels d'altération de sa perception (distorsions sensorielles, hallucinations, désorientation), un trouble du cours de la pensée (délire, paranoïa, croyances bizarres), ou une détresse émotionnelle importante qui pourrait être associée à un risque suicidaire (surtout s'il a été nécessaire de recourir aux médicaments d'urgence anxiosédatifs pendant la séance).

L'évaluation somatique consiste principalement à vérifier les constantes vitales, la coordination et la stabilité de la marche.

En cas de contre-indication à la sortie le patient doit rester sur site aussi longtemps que nécessaire accompagné d'un médecin jusqu'à retrouver son fonctionnement normal. Il peut être nécessaire d'héberger ou d'hospitaliser le patient sur place pendant la nuit sous surveillance d'une équipe de soins pour qu'il soit réévalué le lendemain. Il est également possible d'orienter vers les urgences si nécessaire.

En l'absence de contre-indication (état psychologique et physiologique stable et que le patient souhaite rentrer à domicile) le patient est autorisé à sortir accompagné d'une personne de confiance. Cette personne de confiance est censée avoir déjà rencontré l'équipe lors de la phase de préparation et avoir été briefée sur la manière d'accompagner le patient : offrir un environnement sécurisé, non-intrusif (lui laisser de

l'espace s'il a besoin d'être seul), et soutenant pour le patient, répondre à ses besoins, et être informé des effets indésirables potentiels et leur gestion. Il lui sera également demandé d'appeler l'équipe thérapeutique en cas de difficulté rencontrées par le patient.(150)

Certaines instructions de sécurité sont données au patient tel qu'éviter la conduite automobile ou les activités potentiellement dangereuses pour la journée. Les patients sont encouragés à mener une réflexion sur leur expérience et à exprimer leur pensées et leurs réflexions par écrit ou par un autre moyen créatif ou artistique, ainsi que le contenu de leur expérience pour s'en servir lors des séances d'intégration.(104)

Les coordonnées des thérapeutes sont données au patient et à sa personne de confiance pour qu'ils puissent signaler la survenue de toute urgence ou évènement indésirable dans les jours suivant la séance. Dans certaines études les thérapeutes restent joignables toute la nuit suivant la séance d'administration mais il fut très rare qu'ils soient appelés.(111)

## *La phase d'intégration* :

### **Séances d'intégration :**

Toutes les études (sauf Moreno et al) ont prévu une ou plusieurs séances de psychothérapie d'intégration après la séance d'administration afin de discuter des pensées, émotions et insights qui ont émergé de l'expérience psychédélique étant donné qu'il s'agit d'une expérience intense sur le plan émotionnel et que les patients ont généralement besoin d'en parler avec quelqu'un. Or comme il s'agit d'une expérience très inhabituelle il peut être difficile pour eux d'en parler avec les personnes de leur entourage. Comme les thérapeutes psychédéliques sont présents pendant l'expérience et qu'ils ont une bonne connaissance des psychédéliques, ils sont plus aptes à échanger avec les patients de leur expérience.

Dans l'étude de Moreno et al, la discussion d'intégration de l'expérience a eu lieu à la fin de la séance d'administration et les patients pouvaient recontacter l'équipe thérapeutique en cas de difficultés.

Dans toutes les autres études la première séance d'intégration est souvent tenue le lendemain de la séance d'administration.

Le nombre et la durée des séances d'intégration étaient différents en fonction des études et avaient lieu après et entre les séances d'administration.

Le nombre de séances pouvait aller de 1 à 6 séances réparties de façon hebdomadaire ou mensuelle.

La durée des séances pouvait aller de 1h à 3h par séance et le processus total d'intégration durait en moyenne 8h.

Les séances d'intégration impliquent un débrief de l'expérience subjective du patient avec une écoute non-jugeante et empathique en aidant le patient à donner du sens et à cultiver des changements positifs dans ses perspectives et son mode vie de façon non-directive.

Les séances d'intégration ont les objectifs suivants :

- 1- Evaluer l'état psychologique du patient après l'expérience et dépister la survenue d'effets indésirables (évaluation du risque suicidaire notamment)
- 2- Questionner le patient sur le déroulement subjectif de son expérience (questions ouvertes). On peut se servir des écrits du patient dans les suites de son expérience.
- 3- Faciliter l'intégration de l'expérience en travaillant sur les émotions difficiles survenues pendant la séance.
- 4- Inviter le patient à la réflexion sur son trouble depuis son expérience et favoriser l'élaboration des insights.
- 5- Soutenir les modifications positives dans la vie quotidienne du patient (concernant les attitudes, comportements, valeurs, relations interpersonnelles) à partir de ses insights et discuter de l'impact de l'expérience sur les symptômes de la maladie.
- 6- Accompagner les patients pour trouver leurs propres solutions en s'appuyant sur leur expérience
- 7- Favoriser le travail narratif pour donner du sens et une signification à l'expérience dans la vie du patient.
- 8- Psychoéducation sur la gestion des émotions

Après la fin des séances d'intégration un suivi régulier téléphonique était généralement proposé aux patients sur les prochains mois.

Il faut noter que le processus d'intégration après une expérience psychédélique peut s'étendre sur plusieurs années, le temps nécessaire pour le patient de réaliser les changements psychologiques, émotionnels et environnementaux pour améliorer sa qualité de vie. Ce n'est pas l'expérience psychédélique en elle-même qui va soigner le patient mais ce sont les insights personnels acquis pendant l'expérience qui lui permettront de réaliser les changements nécessaires pour aller mieux.

### **Suivi et de surveillance des risques après l'expérience :**

La surveillance des effets indésirables liées à l'administration de psychédéliques doit se poursuivre après l'expérience et se fait lors des visites d'intégration. A chaque visite la stabilité psychologique et émotionnelle du patient doit être évaluée (ainsi que le risque suicidaire) et les effets résiduels potentiels des psychédéliques (troubles de la perception ou du cours de la pensée). Certaines études ajoutaient des appels téléphoniques réguliers.

Il est possible de rajouter des visites d'intégration supplémentaires si le patient présente des difficultés psychologiques liées à son expérience.

Dans l'étude de Slosower et al évaluant le traitement par psilocybine dans la dépression, une patiente a présenté un fléchissement thymique majeur 2 semaines après son expérience et a été hospitalisée en psychiatrie.(110)

Dans l'étude de Raison et al sur la psilocybine dans le traitement de la dépression, 1 patient a présenté une recrudescence de ses idées suicidaires à la fin de l'étude.(111)

Dans l'étude de Schneier et al sur la psilocybine dans le traitement de la dysmorphophobie, 1 patiente a présenté des épisodes d'hallucinations visuelles entre la 3<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> semaine après l'administration.(126)

Aucun patient dans les études cliniques contemporaines n'a présenté d'état psychotique persistant dans les suites de l'administration de psychédéliques.



## Incorporation des différents courants psychothérapeutiques dans la thérapie psychédélique :

Traditionnellement l'expression 'psychothérapie assistée aux psychédéliques' désigne le modèle fondamental élaboré par Stanislav Grof et repris par Johnson(19) fondé sur le 'set and setting', la préparation, l'intégration et la création d'un environnement de soutien pour le patient avec une bonne alliance thérapeutique afin d'optimiser la réponse thérapeutique. Toutes les études contemporaines sur la thérapie psychédélique ont employé ce modèle non-spécifique mais certaines ont incorporé des modalités ou des composantes psychothérapeutiques issus d'autres courants.

### **Approche psychodynamique :**

Les psychédéliques n'ont pas été commentés par les fondateurs de la psychanalyse, seul Jung a écrit un petit texte à ce sujet exprimant sa curiosité concernant leur potentiel thérapeutique mais tout en mettant en garde contre les dangers psychologiques de leur mauvaise utilisation. Par la suite, l'émergence de la thérapie psychédélique dans les années 50-70 correspondait à une période où la théorie psychanalytique était prédominante.

Grof qui fut l'un des pionniers de la psychothérapie assistée aux psychédéliques s'est servi des théories psychanalytiques pour comprendre l'expérience psychédélique et élaborer le modèle classique de psychothérapie assistée aux psychédéliques utilisé aujourd'hui. L'approche psychodynamique a également été centrale dans la pratique historique de la thérapie psycholytique (ou oniro-analyse) avec des faibles doses de psychédéliques.

Selon Grof (1982) : « La phénoménologie de l'expérience psychédélique est largement en adéquation avec les concepts fondamentaux de la psychanalyse classique... l'observation des séances d'administration de LSD pourrait être la preuve des principes Freudiens de base ».

Pour Grof le matériel psychique qui émerge lors des séances d'administration de psychédéliques correspondrait à la révélation des processus inconscients du psychisme et des mécanismes de défense inconscients. L'effet des psychédéliques permettrait au patient de régresser à des stades plus précoces de son développement jusqu'à sa naissance, lui permettant de dénouer ses mécanismes de défense inconscients et de « renaitre » symboliquement.(162)

Selon Buchborn et al, la notion d'« ego » occupe une place importante dans la recherche sur la thérapie psychédélique avec son rôle de délimitation, défense et synthèse du moi. D'un point de vue psychodynamique, les psychédéliques seraient capable d'induire une régression de l'ego à des états non protégés par les mécanismes de défense habituels faisant émerger des conflits psychiques précoces à l'origine d'un fonctionnement maladaptatif de l'ego. Cette régression favoriserait la flexibilité mentale et la réintégration de ces conflits psychiques et le réarrangement du caractère et des mécanismes de défense de l'ego.(163)

Selon Rabeyron et al les psychédéliques favoriseraient l'émergence des processus primaires et la levée des mécanismes de défense. Ils permettraient ainsi l'intégration des conflits psychiques et le remaniement des relations d'objets pathogènes en catalysant la relance des processus de symbolisation.(164)

Alors que Freud considérait le rêve comme la voie royale d'accès à l'inconscient certains chercheurs psychédéliques (Holden 1980) considèrent les psychédéliques comme « une autoroute » pour accéder à l'inconscient.(165)

L'idée que les psychédéliques sont un catalyseur de « l'intelligence de guérison intérieure » du patient et le rôle du thérapeute comme facilitateur avec une posture de soutien non directif dans la thérapie psychédélique avec une conscience des processus transférentiels est analogue à une situation de cure analytique où tout ce qui émerge du patient est considéré comme ayant une valeur thérapeutique. (150)

Ces hypothèses psychodynamiques seraient appuyées par les découvertes neurobiologiques récentes de la diminution de l'activité du réseau du mode par défaut (considéré comme lié aux fonctions du moi ou de l'ego), l'augmentation de la connectivité fonctionnelle globale et l'induction de la neuroplasticité et la neurogénèse la sous l'action des psychédéliques.

Certains chercheurs psychédéliques contemporains tel que Carhart-Harris (qui a élaboré la théorie de la dimension entropique du moi à partir de ses recherches sur les psychédéliques) postule que la recherche sur les psychédéliques permettrait d'élaborer les substrats neurobiologiques des théories psychanalytiques.(76) Selon lui le DMN est analogue au concept d'ego freudien et permet d'organiser les échanges avec les réseaux subordonnés correspondant aux processus inconscients du psychisme selon une structure hiérarchique qui viserait à minimiser l'énergie libre (processus secondaire). L'état psychédélique correspondrait à un processus primaire de circulation libre de l'énergie semblable aux états non-ordinaires de la conscience décrits par Freud dans le rêve ou la psychose.(166)

## **Thérapies cognitivo-comportementales :**

Yaden et al considèrent que l'incorporation de la thérapie cognitivo-comportementale (notamment la TCC, ACT et DBT) dans la thérapie psychédélique serait la plus justifiée par rapport aux autres courants thérapeutiques. Les raisons principales sont que l'efficacité de ces psychothérapies sont les mieux démontrées par les études scientifiques en dehors d'un contexte de thérapie psychédélique, puis elles ne font pas d'hypothèses concernant la nature de la conscience ou de la réalité, et ne posent pas de problème au niveau de la sensibilité culturelle ou spirituelle du patient. Ils proposent donc d'incorporer des composants et des concepts de ces thérapies dans les séances de préparation, l'accompagnement de la séance et les séances d'intégration.(162)

### CBT (Cognitive and Behavioral Therapy) :

L'étude de Garcia-Romeu et al sur la psilocybine dans le traitement de l'addiction au tabac, a incorporé un programme de TCC pour l'arrêt du tabac nommé « Quit for Life ». Ce programme comprend un contrat de sevrage signé par le patient, des cartes à relire en cas de craving, un journal de tabac à tenir, une déclaration motivationnelle brève, de la psycho-éducation sur le tabagisme et de la restructuration cognitive, un soutien pour le sevrage, et une huile essentielle à ressentir pendant les séances puis au moment des cravings.

Des séances de TCC supplémentaires ont donc été intégrées dans la phase de préparation et d'intégration (en plus des séances de préparation et d'intégration classiques à l'administration de psychédélique) sous la forme de séances

hebdomadaires sur une durée de 15 semaines. L'administration de psychédélique avait lieu à la 5<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> semaine.

### ACT (Acceptance and Commitment Therapy) :

L'étude de Sloshower et al(110) sur la psilocybine dans le traitement de la dépression a utilisé des composantes de la thérapie ACT dans leur psychothérapie assistée aux psychédéliques. Leur modèle de psychothérapie était manualisé et basé sur le « Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy for Depression ».(150)

Les chercheurs psychédéliques ont trouvé la thérapie ACT adaptée à la thérapie psychédélique car elle met l'accent sur les valeurs du patient et encourage l'action basée sur ses valeurs et comprend des éléments de pleine conscience. Elle est dérivée des concepts cognitivo-comportementaux tout en intégrant des principes de la pleine conscience et de la philosophie bouddhiste tel que le concept d'un « soi » transcendant et observateur (self as context), séparé des pensées et des émotions et des conceptions narratives de son identité. Elle encourage le développement de la flexibilité cognitive par la conscience du moment présent, l'acceptation de l'expérience, la défusion cognitive des croyances, l'identification de ses valeurs et le contact avec l'expérience flexible du soi.

Ces principes seraient complémentaires et en synergie avec l'expérience psychédélique. La thérapie ACT exige un engagement actif du patient dans son rétablissement avec des pratiques de pleine conscience, des exercices de clarification de ses valeurs et l'activation comportementale. Ensuite la thérapie ACT favorise la

flexibilité cognitive par l'acceptation des pensées et émotions désagréables plutôt que leur évitement.

De la même manière les psychédéliques favorisent la neuroplasticité et la flexibilité cognitive et demandent un engagement actif du patient dans la phase de préparation (clarification des objectifs, motivations et intentions) et d'intégration (application des insights dérivés de l'expérience pour réaliser des changements positifs dans sa vie quotidienne).

Pendant l'expérience psychédélique les patients sont encouragés à lâcher prise et accepter tous les aspects de leur expérience positifs ou négatifs, permettant d'avoir un effet libérateur et cathartique ce qui est accord avec le principe ACT d'être dans le moment présent, d'acceptation et défusion.

L'expérience d'unité ou de dissolution de l'ego pendant l'expérience psychédélique conforte aussi l'expérience d'un soi transcendant dépassant l'identité familière du patient (qui s'identifie à ses pensées et ruminations habituelles) comme postulé dans la thérapie ACT (self as context vs self as content). Enfin, l'accompagnement dans la thérapie psychédélique permet au patient de clarifier ses valeurs et d'engager des actions pour améliorer sa vie quotidienne, prendre soin de lui et améliorer ses relations interpersonnelles comme dans la thérapie ACT (clarification des valeurs, et engagement dans l'action).

Sloshower et al pensent donc que l'incorporation de la thérapie ACT dans la psychothérapie assistée aux psychédéliques permettrait d'amplifier l'efficacité thérapeutique et la durée de la réponse thérapeutique au long cours.(167)

De plus les preuves de l'efficacité de la thérapie ACT sont en expansion et certaines études montrent qu'elle est aussi efficace que les TCC classiques.

#### DBT (Dialectal and Behaioral Therapy) :

Etant donné la fragilité des patients avec un trouble de personnalité borderline face aux risques et réactions adverses des psychédéliques, mais aussi le bénéfice potentiel de la thérapie psychédélique pour cette population, une étude a suggéré l'intégration de la thérapie psychédélique dans le protocole d'une thérapie DBT pour améliorer le rapport bénéfice-risque. (142)

La durée standard de la DBT est de 12 mois avec des séances de psychothérapie hebdomadaires en individuel et en groupe. Cela s'intégrerait bien avec la thérapie psychédélique car elle proposerait un cadre plus contenant et un suivi plus long permettant un meilleur accompagnement, un plus long suivi des effets indésirables et un travail d'intégration plus étendu.

Etant donné l'effet catalysant des psychédéliques sur le processus thérapeutique, des formats plus courts de DBT pourraient être utilisés en conjonction avec les psychédéliques tels que la DBT de 6 mois ou la DBT de groupe. (142)

#### **Interventions basées sur la pleine conscience (méditation) :**

Plusieurs études ont montré un intérêt pour les interventions basées sur la méditation dans l'étude des psychédéliques.

Plusieurs auteurs proposent des parallèles phénoménologiques et neurophysiologiques entre les états psychédéliques et les états méditatifs. Ils suggèrent l'existence d'un effet synergique positif de la combinaison des deux interventions.

Sur le plan phénoménologique dans la méditation, l'attention est portée sur le moment présent et la transcendance du soi ainsi que l'acceptation sans jugement de soi et de tout ce qui se présente à l'esprit. Ceci favorise l'émergence d'insights, le développement personnel et le bien-être.

La pratique de la méditation faciliterait donc l'expérience de dissolution de l'ego et les expériences mystiques induites par les psychédéliques en favorisant l'acceptation et le lâcher prise et réciproquement les psychédéliques peuvent aussi approfondir l'expérience méditative et les pratiques contemplatives.

Sur le plan neurobiologique, la méditation de pleine conscience permet de réduire l'activité du DMN (favorisant la dissolution de la conscience de soi) et implique d'autres zones fonctionnelles comme le thalamus et encourage la neuroplasticité de la même manière que les psychédéliques.(142)

Une étude clinique de Griffiths et al chez des volontaires sains a montré que la combinaison de la prise de psychédélique et de la pratique de la méditation entraîne des améliorations significatives au long cours du fonctionnement psychologique et des comportements prosociaux.(168)

Une autre étude de Smigielski et al a retrouvé les mêmes résultats thérapeutiques suivant l'administration de psilocybine à des méditateurs expérimentés au cours d'une retraite de méditation Zen dans une étude en double aveugle contre placebo.(169)



Cependant la recherche sur la méditation et les psychédéliques est encore à ses débuts. Des études cliniques plus larges et plus rigoureuses sont nécessaires pour mieux comprendre les bénéfices et les risques de la combinaison de ces deux modalités thérapeutiques notamment chez des patients souffrant de troubles psychiatriques.

### **Approche motivationnelle :**

Dans les études de la thérapie assistée à la psilocybine pour le traitement de la dépendance à l'alcool, Bogenschutz et al ont développé un modèle de psychothérapie assistée à la psilocybine combinant des éléments de thérapie de renforcement motivationnel (MET) et de thérapie cognitivo-comportementale.(127) (170)

L'entretien motivationnel semble être très utile notamment pour l'optimisation des intentions thérapeutiques dans la phase de préparation, et la thérapie cognitivo-comportementale permettrait d'appliquer les stratégies pour le changement. Ces deux modalités ont été combinées dans des séances de psychothérapie appelées META (Motivational enhancement and taking action) et sont protocolisées selon un manuel.(149)

Plusieurs séances de META ont été ajoutées dans la phase de préparation et d'intégration de la psychothérapie assistée à la psilocybine selon le schéma suivant.

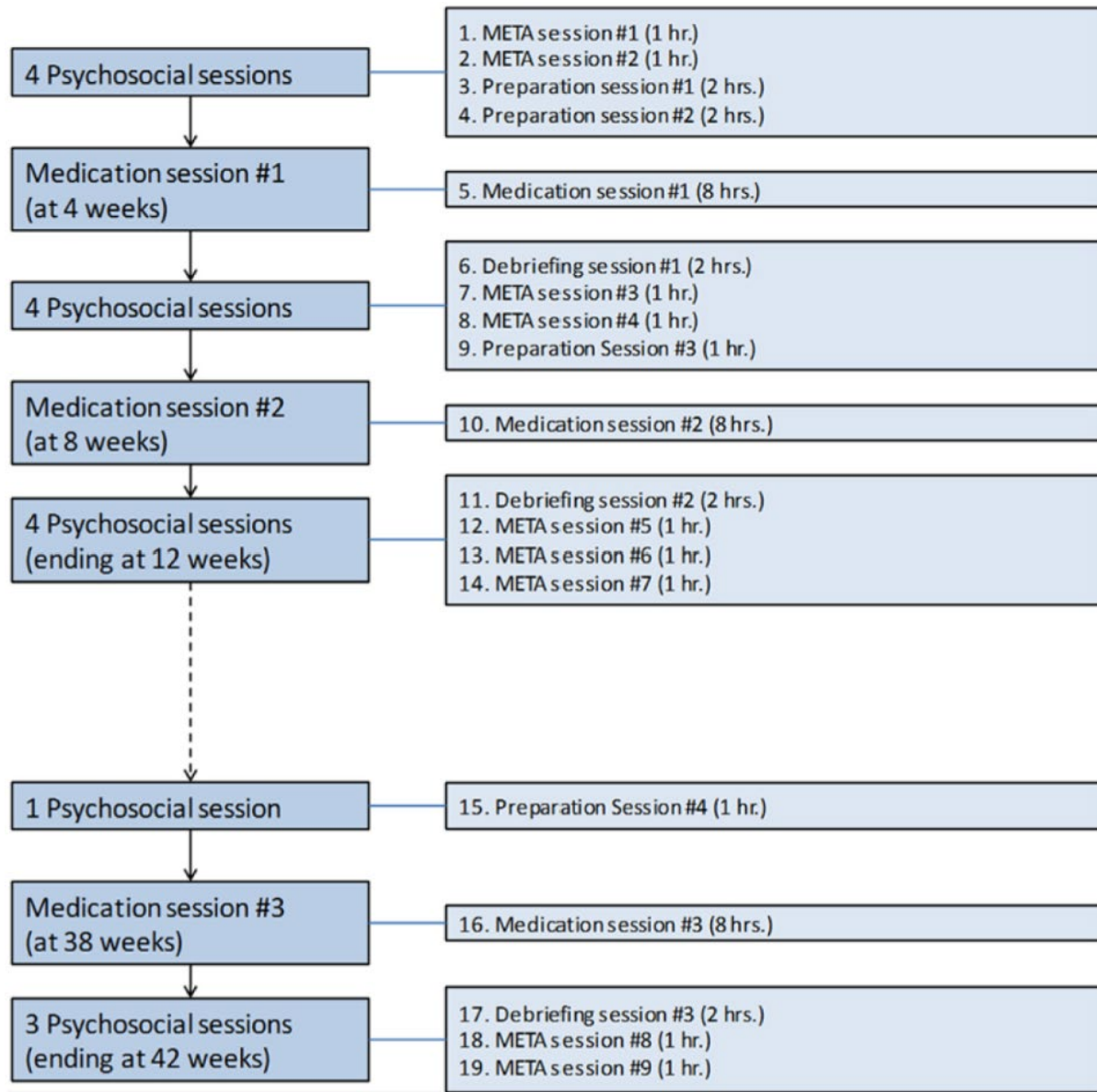


Figure 56 Modèle de psychothérapie assistée à la psilocybine pour la dépendance à l'alcool selon Bogenschutz et al

Au cours de la phase de préparation, pour la première séance de META le thérapeute utilise l'entretien motivationnel ouvert pour clarifier la motivation intrinsèque du patient pour le changement. Dans la deuxième séance il se concentre sur l'identification des valeurs les plus importantes du patient et sur l'exploration de la divergence entre ses valeurs et son comportement pour renforcer sa motivation pour le changement.

Les deux séances de META suivantes permettent de reprendre les motivations pour le changement du patient après la séance de psilocybine et d'élaborer un plan de sevrage basé sur la TCC pour les prochaines séances.

Les séances de META ultérieures seront donc individualisées en fonction des besoins de chaque patient selon une approche TCC et un style d'entretien motivationnel. Elles ont également pour objectif de réengager le patient, soutenir ses efforts et l'aider à surmonter les obstacles liés au sevrage.

Dans les études de Bogenschutz et al, chaque patient se voyait attribuer une équipe de 2 thérapeutes : 1 thérapeute spécialisé dans la psychothérapie spécifique à la dépendance à l'alcool pour mener les séances META et 1 thérapeute spécialisé dans la thérapie assistée à la psilocybine pour mener les séances préparation, administration, intégration.(127)

### **Thérapies existentielles :**

« Si je prends la mort dans ma vie, la reconnais et lui fais face, je me délivrerai moi-même de l'angoisse de la mort et de l'insignifiance de la vie – et seulement alors je serai libre de devenir moi-même. »

- Martin Heidegger

Dans les études de la thérapie psychédélique sur les troubles anxieux et la détresse existentielle liés aux maladies graves tel que le cancer, les psychédéliques auraient le potentiel d'améliorer le bien-être psychologique et diminuer l'angoisse de la mort.

Selon certains auteurs la diminution de l'angoisse de mort serait un des mécanismes centraux de l'effet thérapeutique des psychédéliques dans différentes

psychopathologies, notamment dans l'anxiété de fin de vie liée à une maladie grave, les troubles à symptomatologie somatique et les troubles de stress post-traumatique.(171) Les expériences mystiques ou de dissolution de l'ego induites par les psychédéliques seraient corrélées à un sentiment de transcender la mort.(85) Cela passerait lors de l'expérience psychédélique par la confrontation et l'intégration de sa propre mortalité, le dépassement des préoccupations liées au soi, la modification des croyances métaphysiques concernant la nature de la conscience humaine et l'augmentation des sentiments de spiritualité, de connexion et signification de la vie. Les psychédéliques permettraient donc la confrontation aux problématiques existentielles fondamentales de l'être humain.(171) Cette propriété des psychédéliques était reconnue par les premiers chercheurs sur les psychédéliques tels que Grof(172) ou Pahnke (1969) qui écrivait que « sous l'action des psychédéliques les problématiques liées à la mort peuvent être intégrées plutôt que d'être évitées ».(173)

Les approches existentielles en psychothérapie tentent de répondre aux problématiques de l'existence humaine tel que l'isolement, la perte de sens, la liberté et la peur de la mort. Selon cette approche, la confrontation et la conscience de sa mortalité pourrait favoriser la gratitude, le sens et l'authenticité et conduire ainsi à plus de bien-être et au développement post-traumatique.(171)

Il serait donc intéressant de combiner la psychothérapie assistée aux psychédéliques à la thérapie existentielle.

Dans l'étude de Ross et al sur la psilocybine dans le traitement de l'anxiété et la dépression lié à un cancer menaçant le pronostic vital, les thérapeutes étaient formés à des éléments de psychothérapie existentielle (particulièrement adaptée aux patients en

soins palliatifs) et de psychanalyse. La phase d'intégration comprenait une psychothérapie intégrative basée sur la thérapie existentielle, analytique et cognitivo-comportementale. Les thérapies existentielles étaient basées sur un ensemble d'interventions basées sur des preuves tels que l'intervention de création de sens de Creamer, la psychothérapie centrée sur le sens de de Frankl (logothérapie), la psychothérapie centrée sur la dignité de Chochinov, la thérapie existentielle cognitive de Kissane, et la thérapie « Recréer sa vie » de Cole. (120)

Il faut cependant être prudent quant aux techniques psychothérapeutiques employées pour accompagner l'expérience psychédélique étant donné que l'expérience peut être fortement influencée par le contexte et pourrait catalyser des changements majeurs dans la perception du monde. Les psychothérapies les plus sûres seraient donc celles qui intègrent des interventions basées sur les preuves.

## Risques et effets indésirables liés aux psychédéliques :

### **Risques aigus :**

#### Profil de toxicité :

La toxicité des psychédéliques est très faible et les études de toxicité n'ont démontré aucune atteinte d'organes ou de déficits neuropsychologiques après leur administration aux doses utilisées dans les études cliniques (25mg de psilocybine ou 200mcg de LSD).(19)

La dose létale de psilocybine chez les souris correspond à une dose LD50=280mg/kg ce qui est environ 700 fois supérieur aux doses de 25mg/70kg utilisées dans les études cliniques.(174)

La dose létale de LSD est estimée à une dose LD50=0,2 à 1mg/kg ce qui est environ 70 à 350 fois supérieur aux doses de 200mcg utilisées dans les études.

Quelques cas de décès ont été rapportés dans la littérature liées à des consommations de doses toxiques de LSD (environ 320mg) en dehors d'un contexte clinique par hyperthermie, tachycardie et défaillance multi-viscérale. D'autres décès ont été rapportés par des comportements à risque suite à la consommation de doses importantes de psychédélique (défenestration, exposition au froid) ou dans un contexte de poly-intoxication ou de comorbidité sous-jacente (asthme grave, maladie cardiovasculaire).(174)

Aucun décès ou atteinte d'organe n'ont été rapportés dans les études cliniques contemporaines avec les psychédéliques.

### Effets indésirables physiologiques :

Les symptômes physiologiques désagréables qui peuvent survenir sous l'action des psychédéliques sont des étourdissements, sensation de faiblesse, tremblements, nausées, somnolence, paresthésies, vision floue, réflexes vifs, mydriase.

Ces effets modestes et résolutifs ont été rapportés dans la majorité des études cliniques. Certaines études historiques ont suggéré que les symptômes d'inconfort physiologique liés à la prise de psychédéliques sont de nature psychosomatique et donc le fait de lâcher prise et d'accepter ces sensations permet de les faire passer. (19)

Des céphalées ont fréquemment été rapportées suite à la prise de psilocybine. Elles sont généralement d'intensité légère à modérée et peuvent persister 1 à 2 jours mais sont spontanément résolutive et cèdent facilement à la prise de paracétamol ou AINS.

Les psychédéliques ont également un léger effet sympathomimétique qui peut causer une élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

La majorité des études ont retrouvé une élévation légère et transitoire bénigne de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque lors des séances d'administration, seulement 2 patients dans l'étude de Goodwin et al ont vu des élévations significatives de la tension qui ont nécessité un traitement anti-hypertenseur il s'agit donc d'un effet indésirable rare.(112) La prévention de cet effet secondaire se fait par le contrôle tensionnel avant, pendant et après la séance (cf 'Surveillance Cardio-tensionnelle').

### Effets indésirables psychologiques :

Les risques psychologiques associés à la prise de psychédéliques sont communément désignés par l'expression 'bad trip' dans le langage commun ou 'expérience difficile' ('challenging experience') dans le langage thérapeutique.

Il s'agit d'un ensemble de manifestations désagréables entraînant une détresse psychologique, qui peuvent aller de l'anxiété, la peur, la panique, l'humeur dysphorique à la paranoïa. Ces effets peuvent être entraînés par des perceptions sensorielles effrayantes ou angoissantes (hallucinations ou illusions), des symptômes physiologiques désagréables (vertiges, nausées, étourdissements, etc) ou des pensées angoissantes (souvenirs d'évènements traumatiques, préoccupations liées à l'avenir, angoisse existentielle, idées de persécution, etc).

Ces expériences émotionnelles désagréables peuvent être amplifiées et intensifiées sous l'effet des psychédéliques. Chez des individus non préparés et en dehors d'un environnement contrôlé, ces expériences difficiles peuvent entraîner des comportements dangereux : agitation, délire aigu, comportement auto- ou hétéro-agressif, comportement suicidaire. Certains cas de suicides et de tentatives de suicide ont été rapportés dans la littérature sous l'influence de psychédéliques en dehors d'un contexte clinique(174). Cependant la prévalence de ces comportements dangereux reste rare même en dehors d'un contexte clinique. Il s'agit néanmoins d'un risque qu'il faut prendre au sérieux dans un contexte clinique en prenant toutes les mesures de prévention et de sécurité nécessaires avec la préparation, l'accompagnement et l'intégration (cf partie 'Mesures de sécurité et gestion des risques'). (19)



La plupart du temps lorsque ces expériences difficiles sont spontanément résolutive et peuvent avoir un effet cathartique.

Dans les études cliniques chez des volontaires sains la fréquence des expériences difficiles était d'environ 30% et il a été montré que le degré de difficulté des expériences difficiles était associé positivement à une amélioration persistante du bien-être du patient et ne diminuent pas l'efficacité de la réponse thérapeutique.(85)

Certaines études ont montré que les traits favorisant une expérience positive sont l'ouverture, l'acceptation et le lâcher prise alors que les traits favorisant une expérience difficile sont l'appréhension et la préoccupation d'où l'importance de la préparation et de l'état d'esprit du patient vis-à-vis de l'expérience ('set'). L'environnement ('setting') joue également un rôle déterminant sur la qualité de l'expérience psychédélique (cf partie 'Cadre de l'expérience'). Mais aussi plus la dose est importante plus le risque d'avoir une expérience difficile est important d'où l'importance de bien choisir la dose adaptée au patient (cf partie 'Dosage').(174)

### **Risques persistants :**

Le DSM-5 reconnaît 3 troubles psychiatriques qui sont liés à l'usage d'hallucinogènes (ou de psychédéliques) : le trouble de l'usage lié aux hallucinogènes (abus ou dépendance), le trouble hallucinatoire persistant lié aux hallucinogènes, et les troubles psychiatriques induits par les hallucinogènes (troubles psychotiques ou troubles anxio-dépressifs).

### Abus et dépendance :

Le trouble de l'usage d'un hallucinogène (ou psychédélique) se définit par un usage problématique de psychédéliques depuis au moins 1 mois entraînant un retentissement fonctionnel ou une détresse clinique significative chez le patient.

Cependant la dépendance aux hallucinogènes est basée sur les critères généraux de dépendance liés aux autres substances qui ne s'appliqueraient pas tout à fait aux psychédéliques. Plusieurs études ont pu démontrer que les psychédéliques ne sont pas addictogènes et n'entraînent pas de comportements de recherche compulsive chez les humains ou les animaux. De plus, ils ne sont pas associés à un syndrome de sevrage ou de craving. Les effets subjectifs des psychédéliques sont très variables et peuvent entraîner à la fois des expériences positives ou des expériences difficiles et dysphoriques. De plus, la tolérance psychologique aux effets psychédéliques s'installe rapidement et ne peut pas être surmontée par l'escalade des doses ce qui réduit fortement le risque de dépendance.(174)

Selon Anthony et al, les substances psychédéliques ont le taux d'abus le plus bas (4,9%) parmi toutes les autres substances d'abus(175), il y a donc très peu de risque d'entraîner une dépendance en exposant les patients à la psychothérapie assistée aux psychédéliques.(19)

Dans toutes les études cliniques sur l'utilisation thérapeutique des psychédéliques, aucun problème d'abus ou de dépendance n'a été rapporté consécutivement à l'administration de psychédélique. Certains patients ont d'ailleurs refusé de réaliser une séance d'administration supplémentaire qui leur était proposée(112) ou d'augmenter leur dose.

A l'inverse la thérapie assistée aux psychédéliques a pu démontrer son efficacité dans le traitement de la dépendance à l'alcool et au tabac ce qui suggère qu'ils auraient plutôt un effet anti-addictif. (127) (139)

### Etat psychotique persistant :

La crainte des états psychotiques induits par les psychédéliques et les rares cas historiques de psychoses et de suicides induits par l'usage de LSD ont été à l'origine du mouvement politique de prohibition des psychédéliques dans les années 60.

Ces épisodes sont cependant extrêmement rares même avec de très hautes doses de psychédéliques et surviennent surtout en dehors d'un contexte clinique contrôlé (usage récréatif) et chez des personnes avec un état pré-morbide à risque de psychose qu'ils semblent précipiter (même s'il est difficile d'établir un lien de causalité).(176)

L'étude de carbonaro et al a estimé à 0,15% le risque de symptômes psychotiques prolongés pouvant durer plusieurs jours à plusieurs mois après la prise de psychédélique, dans une enquête de population chez les usagers de psilocybine(177).

La prévalence de cet effet indésirable dans les études historiques sur les psychédéliques est < 1% et concernait les études qui négligeaient l'importance du 'set and setting' (administration de doses importantes de psychédéliques à des patients non préparés et parfois attachés ou contenus).

Aucun état psychotique persistant n'est rapporté dans les études contemporaines qui respectent les principes et les recommandations de sécurité de la thérapie assistée aux psychédéliques. Cette complication est donc évitable avec une sélection attentive des patients (exclusion des patients à risque ou prédisposés pour des troubles psychotiques

ou bipolaires cf partie 'Sélection des patients') et un accompagnement adapté de l'expérience.

Trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes (phénomène de flashbacks) :

Selon le DSM-5 le trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes correspond à la reviviscence de symptômes perceptifs similaires à ceux qui ont lieu pendant la prise de psychédéliques (hallucinations géométriques, fausses perceptions de mouvement, flashes de couleur, trainées d'images lors de la vision d'objets en mouvement, persistance d'images après disparition des objets, halos autour des objets, macropsie et micropsie) après l'arrêt de l'usage de psychédélique, causant une souffrance clinique significative chez le patient. Le terme de flashbacks est utilisé pour désigner des effets perceptuels brefs après l'usage de psychédéliques mais sans souffrance clinique significative.

De brefs flashbacks bénins disparaissant avec le temps sont fréquemment rapportés par des usagers de psychédéliques (chez 40 à 60%)(178) mais les troubles persistants des perceptions caractérisés entraînant une détresse clinique significative sont très rares (4,2%)(179).

Une étude a suggéré que les facteurs de risque d'apparition de trouble perceptif persistant étaient les réactions d'anxiété et de panique lors de l'expérience psychédélique et que ce trouble pourrait s'apparenter à un trouble de stress post-traumatique.(180)

Ces effets sont rarement observés dans un cadre clinique contrôlé avec des patients bien sélectionnés mais doivent tout de même être surveillés.

Parmi les études contemporaines sur l'utilisation thérapeutique des psychédéliques, 1 seule patiente a présenté des épisodes d'hallucinations visuelles entre la 3<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> semaine après l'administration de psychédélique.(126)

#### Détresse psychologique persistante :

Il est possible de voir une aggravation de l'état psychologique du patient dans les suites de l'expérience psychédélique, surtout en cas d'expérience difficile et lorsque le patient souffrait déjà d'un trouble psychiatrique. Certaines observations cliniques émettent l'hypothèse que du matériel psychologique inconscient est activé pendant les séances psychédéliques et que ce matériel, s'il n'est pas correctement traité et intégré, pourrait conduire à des difficultés psychologiques de nature non psychotique, telles que des émotions négatives (dysthymie, dysphorie, trouble anxio-dépressif) ou des symptômes psychosomatiques persistants après la séance.

Ces effets sont généralement évités ou gérés par le soutien interpersonnel apporté par les thérapeutes lors de la préparation, l'accompagnement et l'intégration des séances. Ces difficultés, si elles sont bien intégrées peuvent même avoir un effet bénéfique au long cours.(19)

Dans l'étude de Slosower et al évaluant le traitement par psilocybine dans la dépression, 1 seule patiente a présenté un fléchissement thymique majeur 2 semaines après son expérience et a été hospitalisée en psychiatrie.(110)

Par ailleurs, une enquête de population sur 130 000 adultes aux Etats-Unis n'a pas retrouvé d'association entre l'usage de psychédéliques et les troubles psychiatriques chez les usagers de psychédéliques par rapport aux non-usagers. A l'inverse, il

semblerait que les usagers de psychédéliques présenteraient moins de troubles psychiatriques et de comportements suicidaires que la population générale.(181) (182)

#### Recrudescence d'idées ou de comportements suicidaires :

Les comportements suicidaires (tentative de suicide ou suicide) dans les suites de la prise de psychédéliques est extrêmement rare. Ils seraient liés à un état psychotique ou une détresse psychologique persistante après l'usage de psychédéliques.

Ce risque était estimé historiquement pour l'usage de LSD à 1,2 /1000 pour les tentatives de suicide et 0,4/1000 pour les suicides aboutis mais absent pour les séances de psychédéliques dans un cadre clinique contrôlé respectant les principes du 'set and setting'.(183)

Dans les études contemporaines aucun suicide ou tentative de suicide n'ont été rapportés. Il n'y a que dans l'étude de Raison et al sur la psilocybine dans le traitement de la dépression, qu'un patient a présenté une recrudescence de ses idées suicidaires à la fin de l'étude.(111)

A l'inverse les études contemporaines sur les psychédéliques ont souvent retrouvé une amélioration des scores de risque suicidaires chez les patients traités, alors que pour les ISRS certaines études ont retrouvé une augmentation du risque suicidaire chez certains patients comparé au placebo (notamment chez les adolescents).(184) (185)

Une enquête de population sur 190 000 personnes aux Etats-Unis sur l'usage de psychédéliques a retrouvé une réduction du risque suicidaire chez les usagers de psychédéliques par rapport au reste de la population.(186)

Le risque suicidaire dans les suites de la prise de psychédéliques est être contrôlé par la sélection des patients (exclusion des patients avec des antécédents de tentative de suicide) et la surveillance régulière des patients après la séance psychédélique (appels téléphoniques, visites d'intégration, numéros d'urgence donnés au patient et sa personne de confiance). Les patients doivent être également encouragés à contacter l'équipe thérapeutique ou les urgences en cas de recrudescence d'idées suicidaires. Si besoin, des séances d'intégration supplémentaires ou un suivi plus prolongé pourraient être proposés.

### **Conclusion sur les risques et effets indésirables :**

En conclusion, les risques et effets indésirables potentiels pendant et après la prise de psychédéliques peuvent être minimisés avec un cadre adapté et un bon accompagnement thérapeutique avant, pendant et après la prise de psychédélique. Les études historiques et contemporaines sur les psychédéliques réalisées dans un environnement clinique contrôlé et adapté à l'expérience psychédélique retrouvent un rapport bénéfice/risque nettement favorable pour la thérapie assistée aux psychédéliques. Par ailleurs, les évaluations récentes d'experts et d'usagers ont classé les psychédéliques parmi les substances d'abus les moins nocives.(187)

Il est aussi à noter que dans l'étude de Carhart-Harris et al comparant la psychothérapie assistée à la psilocybine à un traitement par ISRS au long cours (escitalopram), la fréquence des effets indésirables mineurs rapportés avec les deux traitements sont comparables (87% pour la psilocybine versus 83% pour l'escitalopram). Néanmoins les effets indésirables des ISRS au long cours durent plus

longtemps (plusieurs semaines à plusieurs mois) et entraînent plus d'interruptions de traitement que les effets secondaires de la psilocybine (qui durent quelques heures à quelques jours). Les patients traités par ISRS rapportent plus d'anxiété, de sécheresse buccale, de dysfonction sexuelle, de diminution de la réactivité émotionnelle et de somnolence que les patients traités par psilocybine. Alors que les patients traités par psilocybine rapportent une meilleure capacité à éprouver les émotions.(116)



## **Synthèse des limites et des difficultés méthodologiques liées à l'évaluation de la psychothérapie assistée aux psychédéliques :**

Les études sur les psychédéliques depuis les deux dernières décennies sont accompagnées d'un optimisme considérable concernant leur potentielle application thérapeutique en pratique clinique. Ceci est reflété par le nombre croissant de publications, la couverture médiatique et les évolutions politiques et législatives. Toutefois la recherche sur la psychothérapie assistée aux psychédéliques est encore dans ses phases précoces et présente plusieurs limites qu'il faudrait adresser avant d'envisager leur introduction en pratique clinique.

### **Tailles d'échantillon :**

La plupart des études ont été réalisées sur des petits échantillons < 50 patients (sauf l'étude de Goodwin et al sur 233 patients et Raison et al sur 104 patients) ce qui limite leur puissance statistique, la validité externe des résultats et la détection d'effets indésirables rares mais potentiellement graves (tel que la psychose induite).

Les études sur des plus grands échantillons devraient être répliquées avant de pouvoir utiliser la thérapie assistée aux psychédéliques en pratique clinique.

## Biais de sélection :

- Les nombreux critères d'exclusion utilisés pour la sélection des patients afin de maximiser la sécurité permet de répondre au principe éthique de non-malfaisance mais cela limite la généralisabilité des résultats aux cas plus sévères et les plus complexes (patients suicidaires, comorbidités psychiatriques, etc).

De futures études devraient donc avoir moins de critères d'exclusion et inclure plus de patients avec des comorbidités psychiatriques ou somatiques que l'on retrouve fréquemment dans la population générale.

- Les patients recrutés pour les études par le biais de publicités sont des volontaires potentiellement plus motivés que la population générale pour recevoir un traitement psychédélique avec plus d'espoirs et d'attentes positives. Ces patients seraient plus réceptifs car ont souvent déjà utilisé des psychédéliques dans leur vie avec un vécu positif lié à leur usage. Cela risquerait aussi de causer une levée de l'insu et d'amplifier les effets d'attente et la surestimation de l'efficacité du traitement.

A l'inverse, l'inclusion de patients avec une expérience passée d'usage de psychédéliques pourrait également créer un effet de plafonnement des effets thérapeutiques (le potentiel thérapeutique ayant déjà été épuisé par l'utilisation antérieure).

- On note également une faible hétérogénéité des échantillons étudiés sur le plan ethnique, culturel et socio-économique. La plupart des patients recrutés étaient

occidentaux, éduqués, issus de sociétés industrialisées, et socio-économiquement aisés.

Certains auteurs suggèrent que les facteurs psychosociaux et les croyances impliqués dans les différences ethniques, culturelles et socio-éducatives peuvent avoir une influence sur l'état d'esprit ('set') des patients vis-à-vis de l'expérience psychédélique et de son interprétation.

Ces éléments devraient donc être pris en considération dans le recrutement d'échantillons plus diversifiés par souci de représentativité et de généralisabilité des résultats, mais aussi pour adapter et personnaliser le soutien psychothérapeutique.(188)

#### Durée du suivi et comparabilité des résultats :

- Les durées de suivi dans la majorité des études était limitée à quelques semaines, seules les études de Carhart-Harris (suivi à 6 mois), Bogenschutz et al (suivi à 32 et 36 semaines), et Garcia-Romeu et al (suivi à 6 mois) ont réalisé des suivis plus longs. Ces durées de suivi sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité du traitement pour des troubles psychiatriques évoluant depuis plusieurs années et résistants aux traitements.

Il est donc recommandé pour les futures études d'utiliser des durées de suivi plus longues ( $\geq 12$  mois).(189)

- De nombreuses études ont été réalisées en intra-sujet avec crossover (notamment les études sur les troubles anxio-dépressifs liées aux maladies

graves). Même si le design en cross-over présente un avantage en termes de comparabilité, il ne permet pas d'évaluer les résultats au-delà de la durée avant le crossover (quelques semaines en général) et l'efficacité au long cours.

Le design en crossover présente aussi l'inconvénient de l'effet de report ('carry over effect') entre la première et la deuxième intervention soit des effets thérapeutiques (si le traitement actif est administré en premier) soit de l'augmentation de l'effet d'attente (si le placebo est administré en premier).

- Il existe aussi une limite dans le suivi des patients atteints de maladies graves car une détérioration de leur état somatique peut avoir un impact sur leur état psychologique indépendamment de l'intervention. Les maladies graves peuvent aussi entraîner des décès et des retraits de l'étude résultant en des données manquantes et des biais d'attrition.

### Mise en aveugle et maintien de l'insu :

- Certaines études étaient réalisées en ouvert sans groupe contrôle, il s'agit généralement des études pilotes de faisabilité et de sécurité ou de preuve de concept.
- Les études les plus récentes sont des études randomisées en double aveugle contre placebo mais elles présentent néanmoins des limites importantes liées à la mise en aveugle.

La mise en aveugle et le choix du placebo présentent un défi complexe dans les essais thérapeutiques étant donné les effets psycho-actifs puissants et durables (6 à 12h) des psychédéliques. Le maintien de l'insu est donc difficile à la fois

pour les patients et pour les thérapeutes car les effets subjectifs de la substance se font ressentir généralement en 30-60 minutes après l'administration.

Cela peut amplifier l'effet d'attente pour les patients et pour les thérapeutes dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Les thérapeutes risquent aussi de s'investir davantage dans le processus psychothérapeutique avec les patients qui ont reçu le traitement.

Peu d'études ont évalué l'efficacité du maintien de l'insu au long des études mais il semblerait que la plupart des études n'ont pas réussi à maintenir l'insu chez les patients ou les thérapeutes. De plus, aucune étude n'a pris en compte les mesures des effets d'attente dans l'analyse statistique covariée des résultats.

Il faudrait donc accepter que dans les études sur les psychédéliques, la levée de l'insu serait la règle plutôt que l'exception et contribuerait à la taille d'effet observée. Il faut également recommander pour les études futures de mesurer et de rapporter l'efficacité de la mise en aveugle.

- Afin d'optimiser la mise en aveugle, plusieurs études ont utilisé un placebo « actif » (faible dose de psychédéliques, niacine, méthylphénidate, diphenhydramine) avec des effets physiologiques ou psychotropes variés, mais la levée de l'insu restait quand même problématique.

Cela est aussi dû au fait que beaucoup de patients volontaires recrutés ont déjà utilisé des psychédéliques au cours de leur vie et savent reconnaître leurs effets subjectifs. Certaines études ont donc exigé que les participants soient naïfs des psychédéliques. Il est important également d'assurer l'aveugle pour les thérapeutes et pour les évaluateurs indépendants. (190)

- Ainsi il semblerait que le placebo le plus recommandé serait une faible dose de psychédélique (1 à 10mg de psilocybine par exemple). Cela permettrait d'annoncer aux patients qu'ils recevront tous le traitement mais à des doses différentes afin de contrôler pour le biais d'attente. En revanche, certaines études ont retrouvé des effets thérapeutiques mineurs avec les faibles doses de psychédéliques.
- Il ne faut pas oublier que la mise en aveugle n'est pas un problème unique aux psychédéliques dans les essais thérapeutiques, c'est aussi un problème rencontré dans d'autres types d'expositions thérapeutiques comme la psychothérapie ou la chirurgie.  
C'est aussi un problème rencontré avec d'autres psychotropes : dans les études sur les ISRS la majorité des patient parviennent à deviner correctement s'ils ont reçu le traitement.(191)  
Les problèmes d'insu ne devraient donc pas automatiquement disqualifier les essais thérapeutiques sur les psychédéliques.

### Biais d'attente :

- Le problème de la levée de l'insu peut entrainer celui des biais d'attente et de l'effet placebo (anticipation des résultats positifs du traitement par le patient). Cela aurait une influence importante sur les résultats car la plupart des échelles mesurant l'efficacité thérapeutique sont des échelles subjectives.

Il est donc conseillée pour les futures études d'utiliser des critères de jugements plus objectifs.

- Dans le contexte de la multiplication des études sur le potentiel thérapeutique des psychédéliques, il existe un engouement médiatique important autour de leurs bénéfices thérapeutiques. Cette promotion prématurée et non-critique des psychédéliques risque d'être non seulement trompeuse mais pourrait aussi influencer les effets d'attentes des participants dans les études thérapeutiques. Comme la majorité des patients des études sont des volontaires recrutés via des annonces ou des publicités, il est donc possible qu'ils soient influencés par la promotion prématurée des psychédéliques dans les médias et la culture populaire. De plus cela pourrait créer une pression sur les patients pour rapporter des résultats positifs alors qu'ils n'en ont pas. Peu d'études ont évalué les attentes des patients au début des essais thérapeutiques.

Il est donc recommandé pour les futures études d'évaluer les attentes des participants mais aussi des thérapeutes afin de contrôler pour les effets d'attente.

- Dans le cas où les patients avec des attentes positives importantes vis-à-vis du traitement savent qu'ils n'ont pas reçu le traitement expérimental, ils risquent de se démotiver entraînant un effet nocebo et un risque de quitter l'étude (biais d'attrition). Cela pourrait aussi contribuer à exagérer les résultats d'efficacité.

- Le risque d'une promotion médiatique prématurée serait donc que les attentes sociétales et culturelles dépassent les preuves scientifiques sur l'efficacité réelle et les risques. La FDA par exemple a désigné les psychédéliques de 'thérapie révolutionnaire' (breakthrough therapy) de manière controversée en l'absence de données probantes sur les effets au long cours.(192)

Il est donc de la responsabilité des chercheurs d'avoir une communication nuancée sur les effets thérapeutiques des psychédéliques pour qu'ils ne soient pas considérés comme une panacée mais plutôt comme un outil facilitant l'engagement dans un processus psychothérapeutique.

### Effet placebo :

- Il semblerait aussi que les psychédéliques agissent sur les mécanismes de formation des effets d'attente car ils sont connus pour favoriser la suggestibilité. Les psychédéliques peuvent donc être considérés comme des « super placebo » et les facteurs extra-pharmacologiques tel que le 'set and setting' contribueraient à amplifier cet effet.(193)
- D'un autre côté, les effets d'attentes pourraient aussi être utiles pour maximiser l'effet thérapeutique.

Comme il s'agit d'une thérapie médiée par l'expérience subjective, le set and setting et l'effet placebo peuvent tous les deux influencer l'expérience.

Les facteurs socio-culturels entraînant un effet placebo par l'effet d'attente pourraient donc être intégrés dans l'accompagnement psychothérapeutique et



amplifiés par l'expérience psychédélique lui donnant plus de sens et optimiser l'effet thérapeutique.

Cependant cette conception remet en question la vision normative et réductrice de l'effet placebo vu comme un obstacle dans la recherche clinique plutôt qu'un moyen thérapeutique.(194)

### Evaluation de l'effet de la psychothérapie :

- Très peu d'études ont évalué l'effet de l'accompagnement psychothérapeutique de manière indépendante sur la réponse thérapeutique.

Il est donc indéterminé dans quelle mesure la psychothérapie et l'effet pharmacologique de la substance contribuent à la réponse thérapeutique.

- Il est aussi indéterminé dans les études contemporaines si l'administration de psychédéliques sans assistance psychothérapeutique pourrait avoir la même efficacité thérapeutique, cependant l'importance du soutien psychothérapeutique est généralement admis comme nécessaire au vu des expérimentations historiques.(195)

Une étude comparant une intervention psychothérapeutique seule avec une administration de psychédélique seule pourrait poser des problèmes éthiques liés à la sécurité des patients.

- L'approche psychothérapeutique est relativement homogène dans toutes les études et a été élaborée sur la base d'opinions d'experts, non pas à partir de preuves scientifiques (y compris pour les thérapies manualisées).(195)

Les effets des différents modèles et techniques thérapeutiques n'ayant pas fait l'objet d'études rigoureuses, le modèle thérapeutique actuel est donc provisoire et ses différentes composantes devraient être évaluées pour être optimisées.

- La prise en compte du contexte psychothérapeutique peut compliquer les modèles pharmacologiques traditionnels en ajoutant une variable psychothérapeutique supplémentaire ce qui implique des coûts supplémentaires humains et financiers.

Cependant le modèle de traitement psychédélique, bien que plus coûteux en termes de prestation, pourrait être plus rentable en raison de la réponse thérapeutique durable après seulement un petit nombre de séances de traitement.(99)

Etant donné le coût et l'investissement humain nécessaire pour le soutien psychothérapeutique, les études sur les modalités psychothérapeutiques pourraient contribuer à simplifier cette intervention de développer des modalités moins coûteuses comme les thérapies de groupe (inspirées de l'usage traditionnel des psychédéliques) sans compromettre l'efficacité et la sécurité des patients.(196)

- Il est aussi nécessaire d'approfondir les recherches sur les facteurs prédictifs de bonne ou de mauvaise réponse thérapeutique liés au terrain du patient afin d'adapter et d'individualiser les différents éléments psychothérapeutiques en fonction du patient.(142)

## Incertitude concernant les mécanismes d'action :

- Plusieurs modèles ont été proposés pour expliquer les mécanismes d'action thérapeutiques des psychédéliques entre le rôle de l'expérience subjective, les effets neuropharmacologiques et l'effet de la psychothérapie. Or tous ces modèles sont incertains et sont associés à des faibles niveaux de preuve scientifique.(189)

Plus de recherche fondamentale sur les mécanismes d'action est donc nécessaire pour appuyer la validité des résultats d'efficacité thérapeutique.

- Cependant ce problème concerne aussi les ISRS pour lesquels il existe peu de preuves empiriques pour leur mécanisme d'action supposé (hypothèse sérotoninergique) selon une revue systématique et cela n'empêche pas qu'ils soient largement utilisés en prescription courante.(197)

# CONCLUSION

Les essais cliniques contemporains sur la thérapie assistée aux psychédéliques indiquent leur potentiel thérapeutique prometteur dans plusieurs troubles psychiatriques et addictologiques : dépression primaire, dépression résistante, trouble anxieux ou dépressif secondaire à une maladie grave, trouble obsessionnel compulsif, trouble dysmorphique corporel, trouble lié à l'usage d'alcool et trouble lié à l'usage de tabac.

Les études que nous avons passé en revue ont permis de mettre en évidence leur mode d'action transdiagnostique sur des pathologies résistantes (ou répondant peu aux traitements habituels) avec une efficacité durable après une ou quelques prises. En ce sens la thérapie assistée aux psychédéliques pourrait constituer une révolution thérapeutique pour le traitement des troubles psychiatriques mais nécessiterait un changement de paradigme puisqu'il s'agit d'une thérapie expérientielle faisant intervenir des facteurs psychothérapeutiques extra-pharmacologiques essentiels pour une bonne réponse thérapeutique.

L'administration des psychédéliques dans un contexte thérapeutique est toujours associée à un cadre psychothérapeutique non-spécifique centré sur la construction d'une bonne alliance thérapeutique et d'une relation de soutien non-directive dans un environnement agréable et sécurisant avec de la musicothérapie, afin de faciliter le processus thérapeutique individuel du patient qui est catalysé par le traitement et médié par une expérience subjective intense et marquante. L'expérience induite par les psychédéliques peut également être éprouvante et provoquer des réactions indésirables, mais l'accompagnement psychothérapeutique comprend plusieurs phases (préparation, administration, intégration) et plusieurs éléments (cadre

sécurisant, musicothérapie, soutien interpersonnel) ainsi que des mesures de sécurité spécifiques visant à optimiser la réponse thérapeutique et minimiser les effets indésirables de manière à obtenir un rapport bénéfice risque nettement favorable. La psychothérapie assistée aux psychédéliques peut également incorporer des éléments de courants psychothérapeutiques synergiques variés tels que les TCC (troisième vague notamment), la psychanalyse, la méditation de pleine conscience ou la thérapie existentielle. Cependant des études plus spécifiques sont nécessaires pour déterminer quelles seraient les modalités thérapeutiques optimales (dosages, schémas d'administration, techniques psychothérapeutiques, formations des thérapeutes) en fonction des troubles psychiatriques, des patients à traiter et du rapport cout/bénéfice/risques.

Le développement de la recherche sur la thérapie psychédélique pourrait également permettre de développer notre compréhension des processus psychiques, de la psychopathologie et de leurs sous-bassements neurobiologiques.

Néanmoins l'optimisme entourant l'avancée de la recherche psychédélique ne doit pas faire oublier leurs risques potentiellement graves (bien que rares), qui ont conduit à leur restriction réglementaire. Une bonne conscience des limites méthodologiques des études s'impose ainsi qu'une prudence dans l'interprétation et la communication des résultats. Des études cliniques de plus grande ampleur, plus rigoureuses, mieux contrôlées avec des suivis plus longs sont encore nécessaires avant d'envisager leur utilisation en pratique clinique.

## Références bibliographiques

1. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and Hallucinogens. *Neuropsychopharmacol.* août 1999;21(1):16-23.
2. Letheby C, Gerrans P. Self unbound: ego dissolution in psychedelic experience. *Neurosci Conscious.* 30 juin 2017;2017(1):nix016.
3. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *AJP.* mai 2020;177(5):391-410.
4. Lewin L. *Phantastica : die betäubenden und erregenden Genussmittel für Ärzte und Nichtärzte* [Internet]. Berlin : G. Stilke; 1924 [cité 29 nov 2023]. 394 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/b29822270>
5. Dubus Z, Grandgeorge E, Verroust V. History of the administration of psychedelics in France. *Front Psychol.* 1 sept 2023;14:1131565.
6. Hollister LE. Drug-induced psychoses and schizophrenic reactions: a critical comparison. *Ann N Y Acad Sci.* 13 janv 1962;96:80-92.
7. Lantéri-Laura G. *Les hallucinations.* Paris Milan Barcelone: Masson; 1991. (Collection Médecine et psychothérapie).
8. De Boeck Supérieur [Internet]. 2023 [cité 29 nov 2023]. *Psychopharmacologie.* Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807307827-psychopharmacologie>
9. Pélicier Y, Thuillier G. *La drogue.* 7e éd. mise à jour. Paris: Presses universitaires de France; 1992. 127 p. (Que sais-je ?).
10. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics.* 1 févr 2004;101(2):131-81.
11. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology.* oct 2017;42(11):2105-13.
12. Ruck CA, Bigwood J, Staples D, Ott J, Wasson RG. Entheogens. *J Psychedelic Drugs.* 1979;11(1-2):145-6.
13. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs.* 1986;18(4):305-13.

14. Schultes RE. Hallucinogens of Plant Origin. *Science*. 17 janv 1969;163(3864):245-54.
15. Carlini EA, Maia LO. Plant and Fungal Hallucinogens as Toxic and Therapeutic Agents. In: Gopalakrishnakone P, Carlini CR, Ligabue-Braun R, éditeurs. *Plant Toxins* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2020 [cité 30 nov 2023]. p. 1-44. (Toxinology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7\\_6-2](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7_6-2)
16. Miller MJ, Albarracin-Jordan J, Moore C, Capriles JM. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 juin 2019;116(23):11207-12.
17. Schultes H. *Plants of the gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers*. 1992 [cité 24 mars 2024]; Disponible sur: <https://agris.fao.org/search/en/providers/123819/records/64735d8308fd68d546030f63>
18. Rehnquist WH. *The Supreme Court*. Knopf Doubleday Publishing Group; 2007. 334 p.
19. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *J Psychopharmacol*. août 2008;22(6):603-20.
20. Bernardino de Sahagún, Jourdanet D, Siméon R, Rose JÉ scientifique P. *Histoire générale des choses de la nouvelle Espagne*. Paris, France: Ed. La Découverte, impr. 1991; 1991. 299 p.
21. Metzger WS. The experimentation of S. Weir Mitchell with mescal. *Neurology*. févr 1989;39(2 Pt 1):303-4.
22. Lewin L. Ueber Anhalonium Lewinii. *Archiv f experiment Pathol u Pharmakol*. 1 mai 1888;24(6):401-11.
23. Mitchell SW. Remarks on the Effects of Anhelonium Lewinii (the Mescal Button). *Br Med J*. 5 déc 1896;2(1875):1625-9.
24. Havelock E. *Mescal : A New Artificial Paradise* [Internet]. GRECC. 1898 [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.grecc.org/publications/ressources-documentaires/substances-psychedeliques-et-therapeutique/mescal-a-new-artificial-paradise-havelock-ellis-1898/>
25. Heffter A. Ueber Pellote. *Archiv f experiment Pathol u Pharmakol*. 1 janv 1894;34(1):65-86.
26. Jay M. *What Happened to Mescaline?* [Internet]. Yale University Press. 2019 [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <https://yalebooks.yale.edu/2019/08/06/what-happened-to-mescaline/>

27. Gurschler I. The fourfold discovery of Mescaline (1896–1919). *Monatsh Chem.* 1 mai 2019;150(5):941-7.
28. Exbalin A. A la découverte des champignons hallucinogènes du Mexique.
29. Jacquot O. Article : De los nombres botánicos aztecas [Internet]. Amoxcalli. 2022 [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://amoxcalli.hypotheses.org/36788>
30. 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.). *American Antiquity.* oct 1940;6(2):184-184.
31. Siff S. R. Gordon Wasson and the Publicity Campaign to Introduce Magic Mushrooms to Mid-Century America. *Revue française d'études américaines.* 2018;156(3):91-104.
32. Heim R. Note sur les Champignons divinatoires utilisés dans les rites des Indiens Mazatèques. *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée.* 1956;3(3):207-9.
33. Wasson RG. THE HALLUCINOGENIC MUSHROOMS OF MEXICO AND PSILOCYBIN: A BIBLIOGRAPHY (Second printing, with corrections and addenda). *Botanical Museum Leaflets, Harvard University.* 1963;20(2a):25-73c.
34. Heim R, Wasson RG. Les champignons hallucinogènes du Mexique: études ethnologiques, taxinomiques, biologiques, physiologiques et chimiques. Paris, France: Muséum National d'Histoire Naturelle; 1959. 322 p.
35. Hofmann A, Aviat D. LSD mon enfant terrible. France; 2003. 242 p.
36. Dos Santos R. 1. Indigenous and mestizo use of ayahuasca. An overview. 2016.
37. Brabec B. Tracing Hallucinations – Contributing to a Critical Ethnohistory of Ayahuasca Usage in the Peruvian Amazon. In 2011.
38. Spruce R, Wallace AR. Notes of a botanist on the Amazon & Andes : being records of travel on the Amazon and its tributaries, the Trombetas, Rio Negro, Uaupés, Casiquiari, Pacimoni, Huallaga, and Pastasa; as also to the cataracts of the Orinoco, along the eastern side of the Andes of Peru and Ecuador, and the shores of the Pacific, during the years 1849-1864 [Internet]. London : Macmillan; 1908 [cité 3 déc 2023]. 576 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/notesofbotanisto00spruoft>
39. Luna LE. Vegetalismo : Shamanism among the Mestizo population of the Peruvian Amazon. In 1986 [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Vegetalismo-%3A-Shamanism-among-the-Mestizo-of-the-Luna/ed00a3b5850d19f3a1981452e481cc96003af658>



40. Beyer SV. Singing to the Plants: A Guide to Mestizo Shamanism in the Upper Amazon. Reprint edition. Albuquerque: University of New Mexico Press; 2010. 544 p.
41. Lewin L. Untersuchungen über Banisteria Caapi Spr. Archiv f experiment Pathol u Pharmakol. 1 mai 1928;129(3):133-49.
42. Gunn JA. A NOTE ON BANISTERINE OR HARMINE. The Lancet. 13 avr 1929;213(5511):769-70.
43. Hochstein FA, Paradies AM. Alkaloids of Banisteria caapi and Prestonia amazonicum. J Am Chem Soc. 1 nov 1957;79(21):5735-6.
44. POISSON J. [NOTE ON « NATEM », A TOXIC PERUVIAN BEVERAGE, AND ITS ALKALOIDS]. Ann Pharm Fr. 1 avr 1965;23:241-4.
45. Rivier L, Lindgren JE. "Ayahuasca," the South American hallucinogenic drink: An ethnobotanical and chemical investigation. Econ Bot. 1 avr 1972;26(2):101-29.
46. McKenna DJ, Towers GH. Biochemistry and pharmacology of tryptamines and beta-carbolines. A minireview. J Psychoactive Drugs. 1984;16(4):347-58.
47. Bruck IS. Shamanic Snuffs or Entheogenic Errhines. Ethnobotanica. ebot. oct 2002;56(4):403-403.
48. Dos Santos, Edilson Alves, De Souza Oliveira EP. ETHNOGRAPHY AND ETHNOBIOLOGY ON THE USE OF THE BLACK JUREMA (*Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir.) BY THE PANKARARÉ INDIANS (NORTHEAST BRAZIL) | Ouricuri Magazine. 30 sept 2019 [cité 5 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.revistas.uneb.br/index.php/ouricuri/article/view/6457>
49. Manske RHF. A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives. Can J Res. nov 1931;5(5):592-600.
50. Fish MS, Johnson NM, Horning EC. Piptadenia Alkaloids. Indole Bases of *P. peregrina* (L.) Benth. and Related Species. J Am Chem Soc. 1 nov 1955;77(22):5892-5.
51. Franzen F, Gross H. Tryptamine, N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyl-5-hydroxytryptamine and 5-methoxytryptamine in human blood and urine. Nature. 5 juin 1965;206(988):1052.
52. Szára St. Dimethyltryptamin: Its metabolism in man; the relation of its psychotic effect to the serotonin metabolism. Experientia. 1 nov 1956;12(11):441-2.
53. Bufo Alvarius and 5-meo-DMT by Albert Most [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: [http://archive.org/details/bufo\\_20210304](http://archive.org/details/bufo_20210304)

54. Ermakova AO, Dunbar F, Rucker J, Johnson MW. A narrative synthesis of research with 5-MeO-DMT. *J Psychopharmacol.* 1 mars 2022;36(3):273-94.
55. Edel Y. Expérimentations des psychodysléptiques à Sainte-Anne dans les années 1960. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* sept 2017;175(7):653-60.
56. Delay J, Deniker P, Ropert M, Thuillier J. [Antagonism of mezcaine and chlorpromazine]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1956;150(3):512-3.
57. Delay J, Gerard HP. [The illusions of mescaline]. *Encephale.* 1950;39(1):55-63.
58. Wilhelm MTJ. Intérêt de l'épreuve mescalinique dans les maladies mentales [Thèse de doctorat]. [France]: Université de Strasbourg (1538-1969). Faculté de médecine; 1955.
59. Stockings GT. A Clinical Study of the Mescaline Psychosis, with Special Reference to the Mechanism of the Genesis of Schizophrenic and Other Psychotic States. *Journal of Mental Science.* janv 1940;86(360):29-47.
60. Hoch PH, Pennes HH, Cattell JP. Psychoses produced by administration of drugs. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1953;32:287-96.
61. Rinkel M, DeSHON HJ, Hyde RW, Solomon HC. Experimental schizophrenia-like symptoms. *Am J Psychiatry.* févr 1952;108(8):572-8.
62. Dubus Z, Grandgeorge E, Verroust V. History of the administration of psychedelics in France. *Front Psychol.* 1 sept 2023;14:1131565.
63. Dubus Z, Grandgeorge E, Verroust V. History of the administration of psychedelics in France. *Front Psychol.* 1 sept 2023;14:1131565.
64. Oram M. The trials of psychedelic medicine: LSD psychotherapy, clinical science, and pharmaceutical regulation in the United States, 1949-1976. 1 janv 2014 [cité 22 mars 2024]; Disponible sur: <https://ses.library.usyd.edu.au/handle/2123/10511>
65. Frederking W. INTOXICANT DRUGS (MESCALINE AND LYSERGIC ACID DIETHYLAMIDE) IN PSYCHOTHERAPY. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* mars 1955;121(3):262.
66. Nutt DJ, King LA, Nichols DE. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nat Rev Neurosci.* août 2013;14(8):577-85.
67. Oram M. Efficacy and Enlightenment: LSD Psychotherapy and the Drug Amendments of 1962. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences.* 1 avr 2014;69(2):221-50.

68. Heal DJ, Smith SL, Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: Threshold of a Therapeutic Revolution. *Neuropharmacology*. 15 sept 2023;236:109610.
69. Government of Canada. Notice to stakeholders: Requests to the Special Access Program (SAP) involving psychedelic-assisted psychotherapy [Internet]. 2023 [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/requests-special-access-program-psychedelic-assisted-psychotherapy.html>
70. Haridy R. Australia to prescribe MDMA and psilocybin for PTSD and depression in world first. *Nature*. 30 juin 2023;619(7969):227-8.
71. Vollenweider FX, Smallridge JW. Classic Psychedelic Drugs: Update on Biological Mechanisms. *Pharmacopsychiatry*. mai 2022;55(3):121-38.
72. Carhart-Harris R, Nutt D. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. sept 2017;31(9):1091-120.
73. Banks MI, Zahid Z, Jones NT, Sultan ZW, Wenthur CJ. Catalysts for change: the cellular neurobiology of psychedelics. *Mol Biol Cell*. 1 juin 2021;32(12):1135-44.
74. 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.
75. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep*. 10 févr 2020;10:2214.
76. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:20.
77. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacol Rev*. juill 2019;71(3):316-44.
78. 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 U S A*. 7 févr 2012;109(6):2138-43.
79. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol*. 1 mars 2015;29(3):241-53.
80. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Humanistic Psychology*. 1 sept 2017;57(5):520-64.

81. LUDWIG AM. Altered States of Consciousness. *Archives of General Psychiatry*. 1 sept 1966;15(3):225-34.
82. Preller KH, Vollenweider FX. Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:221-56.
83. Dittrich A. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry*. juill 1998;31 Suppl 2:80-4.
84. 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.
85. 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.
86. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol*. nov 2011;25(11):1453-61.
87. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in Pharmacology [Internet]*. 2018 [cité 14 févr 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00974>
88. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 2011;218(4):649-65.
89. Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos JMS, Johnson MW, Griffiths RR. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol*. déc 2016;30(12):1279-95.
90. Haijen ECHM, Kaelen M, Roseman L, Timmermann C, Kettner H, Russ S, et al. Predicting Responses to Psychedelics: A Prospective Study. *Front Pharmacol*. 2018;9:897.
91. Roseman L, Haijen E, Idialu-Ikato K, Kaelen M, Watts R, Carhart-Harris R. Emotional breakthrough and psychedelics: Validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *J Psychopharmacol*. sept 2019;33(9):1076-87.
92. C'de Baca J, Wilbourne P. Quantum change: ten years later. *J Clin Psychol*. mai 2004;60(5):531-41.

93. Forcehimes AA. De profundis: spiritual transformations in Alcoholics Anonymous. *J Clin Psychol.* mai 2004;60(5):503-17.
94. Griffiths RR, Richards WA, Johnson MW, McCann UD, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol.* août 2008;22(6):621-32.
95. Hendricks PS. Awe: a putative mechanism underlying the effects of classic psychedelic-assisted psychotherapy. *Int Rev Psychiatry.* août 2018;30(4):331-42.
96. Hayes AM, Laurenceau JP, Feldman G, Strauss JL, Cardaciotto L. Change is not always linear: The study of nonlinear and discontinuous patterns of change in psychotherapy. *Clinical Psychology Review.* 1 juill 2007;27(6):715-23.
97. Pollan M. *How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us About Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence.*
98. Oram M. Efficacy and Enlightenment: LSD Psychotherapy and the Drug Amendments of 1962. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences.* 1 avr 2014;69(2):221-50.
99. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol.* 1 juill 2018;32(7):725-31.
100. Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE.* 17 févr 2012;7(2):e30800.
101. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol.* janv 2018;32(1):49-69.
102. Murphy R, Kettner H, Zeifman R, Giribaldi B, Kartner L, Martell J, et al. Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression. *Front Pharmacol.* 2021;12:788155.
103. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol.* 1 juill 2018;32(7):725-31.
104. Thal SB, Wieberneit M, Sharbanee JM, Skeffington PM, Bruno R, Wenge T, et al. Dosing and Therapeutic Conduct in Administration Sessions in Substance-Assisted Psychotherapy: A Systematized Review. *Journal of Humanistic Psychology.* 3 mai 2023;00221678231168516.

105. Schenberg EE. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Front Pharmacol.* 2018;9:733.
106. Sloshower J, Guss J, Krause R. *The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression (using Acceptance and Commitment Therapy as a Therapeutic Frame).* 2020.
107. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol.* août 2008;22(6):603-20.
108. Tai SJ, Nielson EM, Lennard-Jones M, Johanna Ajantaival RL, 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.* 3 févr 2021;12:586682.
109. Bogenschutz MP, Forcehimes AA. Development of a Psychotherapeutic Model for Psilocybin-Assisted Treatment of Alcoholism. *Journal of Humanistic Psychology.* 1 juill 2017;57(4):389-414.
110. Sloshower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H, Pathania S, Syed S, Pittman B, et al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *J Psychopharmacol.* 1 juill 2023;37(7):698-706.
111. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 5 sept 2023;330(9):843-53.
112. Goodwin GM, Croal M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology.* sept 2023;48(10):1492-9.
113. Tai SJ, Nielson EM, Lennard-Jones M, Johanna Ajantaival RL, 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.* 3 févr 2021;12:586682.
114. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine.* 28 déc 2022;56:101809.
115. 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.* 1 mai 2021;78(5):481-9.
116. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine.* 15 avr 2021;384(15):1402-11.

117. 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)*. 2018;235(2):399-408.
118. 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.
119. Agrawal M, Richards W, Beaussant Y, Shnayder S, Ameli R, Roddy K, et al. Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. *Cancer [Internet]*. [cité 13 janv 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.35010>
120. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes 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*. déc 2016;30(12):1165-80.
121. 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*. déc 2016;30(12):1181-97.
122. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer | Anxiety Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/210962>
123. Kelmendi B, Kichuk SA, DePalmer G, Maloney G, Ching THW, Belser A, et al. Single-dose psilocybin for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A case report. *Heliyon*. déc 2022;8(12):e12135.
124. Ching THW, Grazioplene R, Bohner C, Kichuk SA, DePalmer G, D'Amico E, et al. Safety, tolerability, and clinical and neural effects of single-dose psilocybin in obsessive-compulsive disorder: protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, non-crossover trial. *Front Psychiatry*. 25 avr 2023;14:1178529.
125. 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.
126. Schneier FR, Feusner J, Wheaton MG, Gomez GJ, Cornejo G, Naraindas AM, et al. Pilot study of single-dose psilocybin for serotonin reuptake inhibitor-resistant body dysmorphic disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 1 mai 2023;161:364-70.
127. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forcehimes AA, Laska E, et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy

- vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. oct 2022;79(10):953-62.
128. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*. 1 mars 2015;29(3):289-99.
129. Lysergic Acid Diethylamide–Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Biological Psychiatry*. 1 févr 2023;93(3):215-23.
130. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *J Nerv Ment Dis*. juill 2014;202(7):513-20.
131. Holze et al. - 2023 - Lysergic Acid Diethylamide–Assisted Therapy in Pat.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://ars-els-cdn-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/image/1-s2.0-S0006322322015530-mmc1.pdf>
132. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, et al. STAR\*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. août 2009;23(8):627-47.
133. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 3 nov 2022;387(18):1637-48.
134. 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)*. 2018;235(2):399-408.
135. 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*. déc 2016;30(12):1181-97.
136. 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.
137. Holze F, Caluori TV, Vizeli P, Liechti ME. Safety pharmacology of acute LSD administration in healthy subjects. *Psychopharmacology*. 1 juin 2022;239(6):1893-905.
138. Agrawal M, Richards W, Beaussant Y, Shnayder S, Ameli R, Roddy K, et al. Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. *Cancer* [Internet]. [cité 27 janv 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.35010>



139. Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW. Psilocybin-occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction. *Curr Drug Abuse Rev.* 2015;7(3):157-64.
140. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry.* 15 févr 2000;47(4):351-4.
141. Haden M. *Manual for Psychedelic Guides: Second Edition.* Independently published; 2022. 154 p.
142. Marrocu A, Kettner H, Weiss B, Zeifman RJ, Erritzoe D, Carhart-Harris RL. Psychiatric risks for worsened mental health after psychedelic use. *J Psychopharmacol.* 1 mars 2024;38(3):225-35.
143. Horton DM, Morrison B, Schmidt J. Systematized Review of Psychotherapeutic Components of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *APT.* déc 2021;74(4):140-9.
144. Horton DM, Morrison B, Schmidt J. Systematized Review of Psychotherapeutic Components of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychother.* 1 déc 2021;74(4):140-9.
145. Phelps J. Developing Guidelines and Competencies for the Training of Psychedelic Therapists. *Journal of Humanistic Psychology.* 1 sept 2017;57(5):450-87.
146. Emmerich N, Humphries B. Is the Requirement for First-Person Experience of Psychedelic Drugs a Justified Component of a Psychedelic Therapist's Training? *Camb Q Healthc Ethics.* 2 mars 2023;1-10.
147. Certificate in Psychedelic-Assisted Therapies & Research | CIIS [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ciis.edu/research-centers-and-initiatives/center-for-psychedelic-therapies-and-research/about-the-certificate>
148. Mithoefer MC. *A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder.* 2016;
149. Bogenschutz MP, Forcehimes AA. Development of a Psychotherapeutic Model for Psilocybin-Assisted Treatment of Alcoholism. *Journal of Humanistic Psychology.* 1 juill 2017;57(4):389-414.
150. Guss J, Krause R, Slosower J. The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression (using Acceptance and Commitment Therapy as a Therapeutic Frame) [Internet]. *PsyArXiv;* 2020 août [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://osf.io/u6v9y>
151. Tai SJ, Nielson EM, Lennard-Jones M, Johanna Ajantaival RL, 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.
152. Grof S. The Use of LSD in Psychotherapy. *Journal of Psychedelic Drugs*. 1 sept 1970;3(1):52-62.
153. Bonson KR, Buckholtz JW, Murphy DL. Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology*. juin 1996;14(6):425-36.
154. Gukasyan N, Griffiths RR, Yaden DB, Antoine DG, Nayak SM. Attenuation of psilocybin mushroom effects during and after SSRI/SNRI antidepressant use. *J Psychopharmacol*. juill 2023;37(7):707-16.
155. Becker AM, Holze F, Grandinetti T, Klaiber A, Toedtli VE, Kolaczynska KE, et al. Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*. avr 2022;111(4):886-95.
156. Sarparast A, Thomas K, Malcolm B, Stauffer CS. Drug-drug interactions between psychiatric medications and MDMA or psilocybin: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*. juin 2022;239(6):1945-76.
157. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 2011;218(4):649-65.
158. 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.
159. Barrett FS, Robbins H, Smooke D, Brown JL, Griffiths RR. Qualitative and Quantitative Features of Music Reported to Support Peak Mystical Experiences during Psychedelic Therapy Sessions. *Front Psychol*. 25 juill 2017;8:1238.
160. Strickland JC, Garcia-Romeu A, Johnson MW. Set and Setting: A Randomized Study of Different Musical Genres in Supporting Psychedelic Therapy. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 29 déc 2020;4(2):472-8.
161. O'Callaghan C, Hubik DJ, Dwyer J, Williams M, Ross M. Experience of Music Used With Psychedelic Therapy: A Rapid Review and Implications. *J Music Ther*. 18 juill 2020;57(3):282-314.
162. Yaden DB, Earp D, Graziosi M, Friedman-Wheeler D, Luoma JB, Johnson MW. Psychedelics and Psychotherapy: Cognitive-Behavioral Approaches as Default. *Front Psychol*. 2022;13:873279.

163. Buchborn T, Kettner HS, Kärtner L, Meinhardt MW. The ego in psychedelic drug action - ego defenses, ego boundaries, and the therapeutic role of regression. *Front Neurosci.* 2023;17:1232459.
164. Artru E, Rabeyron T. Psychédéliques, psychothérapie et symbolisation : une revue de littérature dans le champ de la dépression. *L'Évolution Psychiatrique.* 1 sept 2021;86(3):591-616.
165. Holden C. Arguments heard for psychedelics probe. *Science.* 11 juill 1980;209(4453):256-7.
166. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain.* 1 avr 2010;133(4):1265-83.
167. Guss J, Krause R, Aprn-Bc D, Slosower J, Wallace R. *Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression.*
168. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol.* janv 2018;32(1):49-69.
169. Smigielski L, Kometer M, Scheidegger M, Krähenmann R, Huber T, Vollenweider FX. Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Sci Rep.* 24 oct 2019;9(1):14914.
170. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* mars 2015;29(3):289-99.
171. Moreton SG, Szalla L, Menzies RE, Arena AF. Embedding existential psychology within psychedelic science: reduced death anxiety as a mediator of the therapeutic effects of psychedelics. *Psychopharmacology (Berl).* janv 2020;237(1):21-32.
172. Richards W, Grof S, Goodman L, Kurland' A. LSD-ASSISTED PSYCHOTHERAPY AND THE HUMAN ENCOUNTER WITH DEATH.
173. Pahnke WN. The Psychedelic Mystical Experience in the Human Encounter with Death. *Harvard Theological Review.* janv 1969;62(1):1-21.
174. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *J Psychopharmacol.* 1 mars 2022;36(3):258-72.
175. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the

- National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. août 1994;2(3):244-68.
176. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis*. oct 1984;172(10):577-95.
177. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, MacLean KA, Jesse R, Johnson MW, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol*. 1 déc 2016;30(12):1268-78.
178. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. User perceptions of the benefits and harms of hallucinogenic drug use: A web-based questionnaire study. *Journal of Substance Use*. 1 août 2010;15(4):283-300.
179. Baggott MJ, Coyle JR, Erowid E, Erowid F, Robertson LC. Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: A web-based questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 mars 2011;114(1):61-7.
180. Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. In: Halberstadt AL, Vollenweider FX, Nichols DE, éditeurs. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018 [cité 27 mars 2024]. p. 333-60. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/7854\\_2016\\_457](https://doi.org/10.1007/7854_2016_457)
181. Hendricks PS, Johnson MW, Griffiths RR. Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *J Psychopharmacol*. 1 sept 2015;29(9):1041-3.
182. Johansen PØ, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *J Psychopharmacol*. 1 mars 2015;29(3):270-9.
183. Cohen S, Ditman KS. Complications associated with lysergic acid diethylamide (LSD-25). *JAMA*. 14 juill 1962;181:161-2.
184. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 17 févr 2005;330(7488):396.
185. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 27 janv 2016;352:i65.
186. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol*. mars 2015;29(3):280-8.

187. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Experienced drug users assess the relative harms and benefits of drugs: a web-based survey. *J Psychoactive Drugs*. 2013;45(4):322-8.
188. Neitzke-Spruill L. Race as a component of set and setting: How experiences of race can influence psychedelic experiences. *Journal of Psychedelic Studies*. 1 mars 2020;4(1):51-60.
189. van Elk M, Fried EI. History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023;13:20451253231198466.
190. Butler M, Jelen L, Rucker J. Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what? *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2022;239(10):3047-55.
191. Kirsch I. Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Front Psychiatry* [Internet]. 13 juin 2019 [cité 17 mars 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2019.00407/full>
192. Naudet F, Fried EI, Cosgrove L, Turner E, Braillon A, Cristea IA. Psychedelic drugs: more emphasis on safety issues. *Nature*. 15 nov 2022;611(7936):449-449.
193. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG, Bolstridge M, Feilding A, Nutt DJ. LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 1 févr 2015;232(4):785-94.
194. Pronovost-Morgan C, Hartogsohn I, Ramaekers JG. Harnessing placebo: Lessons from psychedelic science. *J Psychopharmacol*. sept 2023;37(9):866-75.
195. Rosenblat JD, Husain MI, Lee Y, McIntyre RS, Mansur RB, Castle D, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Report: Serotonergic Psychedelic Treatments for Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. janv 2023;68(1):5-21.
196. Gukasyan N, Nayak SM. Psychedelics, placebo effects, and set and setting: Insights from common factors theory of psychotherapy. *Transcult Psychiatry*. oct 2022;59(5):652-64.
197. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. août 2023;28(8):3243-56.

# ANNEXES

## Annexe 1 - Exemple de playlist musicale utilisée pendant l'administration de psychédélique (extraite de l'étude de Agrawal et al (138) )

| Song  | Time     | Artist   |
|---|----------|--|
| 01_Bird Sound (1.0)                               | 44:57:00 |  |
| 01_Bird Sound (1.0)                               | 44:57:00 |  |
| 02_Intro music 01                                 | 0:37     |  |
| 03_Vivaldi, Andante, RV532, G Major               | 3:32     | Los Romeros  |
| 04_Vivaldi, Largo, R93 D Major                    | 3:55     |  |
| 05_Vivaldi, Largo, RV356, A Minor                 | 2:22     |  |
| 06_Inside the Taj Mahal; Mumtaz                   | 3:26     | Paul Horn  |
| 07_Inside the Taj Mahal; Shah Jahnna              | 5:42     |  |
| 08_Flute Traveller, Alto Flute                    | 2:22     | Ron Korb   |
| 09_PM Yoga Chants                                 | 10:57    | Russill Paul                                       |
| 10_Om Namah Shivaya                               | 2:32     | Russill Paul                                       |
| 11_Elgar; Enigma Variation 9, Nimrad              | 6:18     | Bernstein  |
| 12_O Magnum Mysterium                             | 6:17     | Robert Shaw: Shaw Chamber Singers                  |
| 13_Anon: Allelulia, Behold The Bridegroom         | 5:32     | St. Petersburg Chamber Choir                       |
| 14_Gorecki, Symphony #3, Lento                    | 26:49:00 | London Sinfonietta                                 |
| 15_Brahms Requiem, Selig sind                     | 10:41    | San Francisco Symphony                             |
| 16_Bach, B Minor Mass, Kyrie II                   | 4:28     |  |
| 17_Barber, Adagio for Strings                     | 10:02    | New York Philharmonic                              |
| 18_Vivaldi, Gloria in D, Et in terra pax          | 6:02     |  |
| 19_Bach Komm susser Tod                           | 5:57     | Full Dimensional Sound                             |
| 20_Mozart, Versperae, Laudate Dominum             | 5:15     | London Symphony                                    |
| 21_Gorecki, Symphony #3, Lento & Largo            | 9:47     | London Sinfonietta                                 |
| 22_Part, Cantus in Memory of Benjamin Britten     | 6:19     | Bournemouth Sinfonietta                            |
| 23_Bach/Stokowski, Passacaglia & Fugue in C Minor | 14:51    | Full Dimensional Sound                             |
| 24_Nunc dimittis                                  | 6:55     | Estonian Philharmonic Chamber Choir & Paul Hillier |

|  |          |   |
|--|----------|---|
| 25_Says - Nils Frahm   | 9:02     |   |
| 26_Magic Flow  | 16:01    | Anugama   |
| 27_Didgeridoo and Crystal Bowls (2.0)                            | 16:50    |   |
| 28_Shakti Yoga, Om Namah Shivaya                                 | 17:37    | Russill Paul  |
| 29_Improvisation For The Second Chakra                           | 5:17     | Rainer Tillmann   |
| 30_Improvisation For The First Chakra                            | 5:35     | Rainer Tillmann   |
| 31_Uniting And Harmonisation - The Return                        | 2:52     | Rainer Tillmann   |
| 32_Dish Trio   | 4:25     | Xumantra  |
| 33_The Blissful Garden   | 6:47     | Xumantra  |
| 34_Temple  | 8:04     | Ray Lynch   |
| 35_el-Hadra: the Mystik Dance (2nd half of CD)                   | 27:38:00 | Klaus Weise, Ted de Jong, Mathias Grassow                 |
| 36_Orovela   | 5:26     | Hamlet Gonashvili   |
| 37_Beethoven, Emperor Piano Concerto #5, Adagio                  | 8:27     | Leon Fleisher/Cleveland Orchestra                         |
| 38_Mozart, Ave Verum Corpus                                      | 4:03     | London Symphony   |
| 39_Piano Concerto No. 2 in C Minor, Op. 18: II. Adagio sostenuto | 11:46    | Evgeny Kissin, Valery Gergiev & London Symphony Orchestra |
| 40_Canteloube, Bailero, Songs of the Auvergne                    | 5:42     | Dawn Upshaw   |
| 41_Strauss, Moderato, Death & Transfiguration                    | 2:10     | Wiener Philharmoniker                                     |
| 42_Strauss, Tranquillo, Death & Transfiguration                  | 6:02     |   |
| 43_Nada Yoga, Evening Shadows Fall                               | 23:31    | Russill Paul  |
| 44_Al Yaoum Youladou Mina Al Batoul                              | 5:21     | Choir of Beirut   |
| 45_Kothbiro - Ayub Ogada   | 5:30     |   |
| 46_Faith's Hymn  | 6:20     | Beautiful Chorus  |
| 47_Philip Stopford   | 4:38     | VOCES8 Lully, Lulla, Lullay                               |
| 48_Immunity - Jon Hopkins  | 10:24    |   |
| 49_Enya, Storms in Africa II                                     | 3:03     | Watermark   |
| 50_Adiemus   | 4:01     | Pure Moods  |
| 51_King Of Kings   | 4:08     | Ladysmith Black Mambazo                                   |
| 52_Adventure (Original Mix)                                      | 5:19     | Izzamuzzic  |
| 53_LP - Lost On You [Live Session]                               | 5:08     |   |
| 54_k.d. lang Hallelujah - Olympics (1.0)                         | 5:44     |   |
| 55_Mercedes Sosa, Gracias a La Vida                              | 4:27     | Polygram International                                    |

|  |         |                      |
|--|---------|----------------------|
| 56_Gipsy Kings, Caminando Por la Calle       | 4:22    | Mosaique             |
| 57_Louis Armstrong, What a Wonderful World   | 2:21    | Intercontinental 600 |
| 58_Krato Smara (The End of Sacred Knowledge) | 8:08    | Russill Paul         |
| 59_Track 01                                  | 6:17    | Machiguenga          |
| 60_Track 02                                  | 6:53    | Machiguenga          |
| 61_Track 03                                  | 5:58    | Machiguenga          |
| 62_Aroha Island Crickets                     | 15:00   |                      |
| 63_Ocean Waves                               | 1:00:09 | Lifescapes           |



**AUTEUR : Nom :** CHARIF

**Prénom :** Salim

**Date de soutenance :** 16/04/2024

**Titre de la thèse :** Les modalités pratiques de la psychothérapie assistée aux psychédéliques en psychiatrie : une revue narrative de la littérature

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Psychiatrie

**DES + FST/option :** Psychiatrie adulte

**Mots-clés :** psychédélique, psilocybine, LSD, psychothérapie assistée, set, setting, préparation, intégration, alliance thérapeutique, soutien interpersonnel, musicothérapie

**Résumé :**

**Introduction :** Etant donné l'importance des facteurs extra-pharmacologiques pour influencer la qualité de l'expérience psychédélique et garantir une bonne réponse thérapeutiques notre objectif est de passer en revue les essais cliniques contemporains sur la psychothérapie assistée aux psychédéliques classiques pour en dégager les modalités pratiques psychothérapeutiques et d'évaluer leur efficacité, leur sécurité et leurs limites.

**Méthode :** La base de données pubmed/medline a été interrogée avec les mots-clés liés aux psychédéliques classiques 'Psilocybin', 'LSD', 'Ayahuasca', 'DMT' et 'Mescaline' du 1er janvier 1990 au 1<sup>er</sup> décembre 2023. Seuls les essais thérapeutiques interventionnels avec la psilocybine et le LSD sur des patients atteints de troubles psychiatriques ont été inclus.

**Résultat :** A partir de 232 articles identifiés 21 essais thérapeutiques ont été inclus pour analyse dans notre revue. Toutes les études sauf 2 retrouvent des réponses thérapeutiques significatives pour la thérapie assistée aux psychédéliques dans le traitement de la dépression primaire, la dépression résistante, les troubles anxio-dépressifs liées aux maladies graves, le trouble obsessionnel compulsif, le trouble dysmorphique corporel, la dépendance à l'alcool et la dépendance au tabac.

Toutes les études utilisent un cadre psychothérapeutique non-spécifique avec une phase de préparation, d'administration et d'intégration centrées sur l'alliance thérapeutique, le soutien interpersonnel et une attention particulière au contexte environnemental avec de la musicothérapie pendant la séance d'administration. Certaines études ont incorporé d'autres courants psychothérapeutiques complémentaires tels que l'approche psychodynamique, des thérapies comportementales et cognitives, des thérapies basées sur la pleine conscience ou des thérapies existentielles.

Les principaux effets secondaires retrouvés étaient pour la plupart mineurs, passagers et résolutifs (anxiété, nausées, céphalées). Les effets secondaires graves aigus ou persistants liés aux psychédéliques sont minimisés par une bonne sélection des patients, une bonne préparation et un bon soutien interpersonnel pendant et après l'expérience.

Les principales limites de la psychothérapie assistée aux psychédéliques sont liées aux biais méthodologiques des essais cliniques, au manque d'évaluation rigoureuse de l'efficacité des différents éléments psychothérapeutiques et aux connaissances limitées sur les mécanismes d'action thérapeutiques ou les facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Renaud Jardri

**Assesseurs :** Docteur Lucie Berkovitch, Docteur Bruno Roux, Docteur Pantelis Leptourgos

**Directeur de thèse :** Professeur Renaud Jardri