

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le  
Par M Alexandre SERGEANT**

---

**PSILOCYBE  
ET  
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

---

**Membres du jury :**

**Président et conseiller de thèse :** Mr COURTECUISSÉ Régis, Professeur , Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

**Assesseur :** Mr WELTI Stéphane, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

**Assesseur(s) :** Mr BACLE Clément, docteur en pharmacie, 165 avenue Bretagne

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Faculté de Pharmacie  
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université de Lille**

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

**Faculté de Pharmacie**

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN

Responsable des Services :

Cyrille PORTA

Représentant étudiant :

Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie

M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

## **Remerciements**

### **A monsieur le professeur Régis Courtecuisse,**

Qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté de diriger celle-ci. Je le remercie infiniment pour son aide, sa bienveillance et sa patience qui ont permis de mener à bien et à son terme ce travail. Veuillez trouver dans cette ouvrage, l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

### **A monsieur le professeur Stéphane Welti,**

Qui me fait l'honneur d'être parmi les membres du jury afin de juger ce travail. Merci pour votre sympathie. Veuillez trouver dans cette thèse, l'expression de mon respect.

### **A monsieur Clément Bacle,**

Qui me fait le plaisir de siéger comme membre du jury. Merci de prendre part à cette dernière étape dans mes études et d'être un fidèle ami.

### **A ma famille,**

A mes parents, qui ont toujours cru en moi et qui m'ont permis d'aller au bout. Merci pour votre soutien et pour tout ce que vous m'avez apporté.

A mes frères et sœurs, qui m'ont encouragé et avec qui je partage de très bons moments.

A mes amis, avec qui j'ai fait les 400 coups et que cela continue en ce sens.

A Myriam, pour ton amour inconditionnel et ta patience inégalable. Merci pour ton soutien et ta ténacité. Je t'aime.

# Tables des matières

Introduction .....	13
I. Aspects mycologiques.....	15
A. Le règne fongique.....	15
B. Classification du règne fongique.....	16
C. Description micro et macroscopique (Fonctionnement du cycle).....	18
1. Organisation cellulaire .....	18
2. Mode de vie.....	19
3. Cycle de reproduction .....	19
D. Les champignons hallucinogènes.....	21
1. Introduction .....	21
2. Les principaux champignons hallucinogènes du genre <i>Psilocybe</i> (non exhaustif)..	23
a) <i>Psilocybe semilanceata</i> .....	23
b) <i>Psilocybe mexicana</i> .....	25
c) <i>Psilocybe cyanescens</i> .....	26
d) <i>Psilocybe cubensis</i> .....	27
e) Espèces hallucinogènes du genre <i>Panaeolus</i> .....	28
II. Aspects pharmacologique : Caractéristiques des molécules hallucinogènes.....	29
A. Découverte .....	29
B. Structure chimique des molécules hallucinogènes.....	30
1. Noyau indole .....	30
2. Tryptamine .....	31
C. Psilocybine et Psilocine.....	32
1. Leurs caractères physico-chimiques.....	33
a) Psilocine .....	33
b) Psilocybine .....	33
2. Pharmacocinétique .....	34
D. Autres molécules: Baeocystine, Norbaeocystine .....	35
1. Baeocystine .....	35
2. Norbaeocystine.....	36
E. Biosynthèse .....	37

F.	Pharmacologie .....	38
1.	Définition des hallucinogènes .....	38
2.	Localisations cérébrales et neurotransmissions.....	39
a)	L'encéphale.....	39
b)	Neurotransmission.....	40
3.	Mécanisme d'action .....	43
4.	Psilocine et autres transmissions nerveuses .....	47
5.	Propriétés : effets ressentis – effets induits .....	49
a)	Effets physiques .....	49
b)	Effets psychiques.....	49
6.	Le syndrome narcotinique (ou psilocybinien).....	52
III.	Perspectives thérapeutiques.....	53
A.	Généralités et histoire.....	53
1.	Exemple de recherche menée dans les années 60's.....	53
2.	Renouveaux des psychédéliques .....	55
3.	Les psychothérapies .....	56
4.	Déroulement d'une psychothérapie.....	59
B.	Le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans différents traitements .....	61
1.	Anxiété de fin de vie et dépression liée au cancer .....	63
a)	Étude Grob .....	63
b)	Étude Gasser.....	64
c)	Étude Griffiths.....	65
d)	Étude Ross.....	66
2.	Dépression.....	66
a)	Étude Carhart-Harris .....	67
3.	Algie vasculaire de la face .....	70
4.	Les troubles obsessionnels compulsifs.....	72
5.	Dépendance à l'alcool et au tabac .....	74
a)	Addiction au tabac.....	74
b)	Addiction à l'alcool.....	75
	Conclusion.....	77
	Illustrations.....	78
	Bibliographie.....	81

## Introduction

Dans de nombreuses cultures et ce parfois depuis des milliers d'années, les substances psychédéliques ont été utilisées par des chamans, médecins, philosophes, artistes, simples particuliers, à des fins récréatives, artistiques, rituelles, religieuses, scientifiques ou thérapeutiques.

C'est au début du XXème siècle que les scientifiques décidèrent d'étudier plus précisément ces substances psychédéliques. Différentes recherches et travaux ont abouti en 1958 à l'isolement du principe actif hallucinogène, alors appelé psilocybine par Albert Hoffman, son découvreur, qui par la suite, en a réalisé la synthèse après avoir identifié la formule.

D'autres travaux ont coïncidé dans les années 60 avec le mouvement hippie, puis ont été interrompus et ces substances ont été classées comme stupéfiants. Cela limitait et rendait difficile toute évaluation clinique nouvelle. Ce n'est qu'au début des années 2000, que des laboratoires ont réinvesti dans la recherche sur la psilocybine, apportant d'encourageants résultats dans le traitement de divers déficits neurologiques.

Les études les plus avancées sont pour la plupart encore au stade II, sur de petits échantillons. Ces recherches montrent de façon générale l'intérêt des psychédéliques en thérapeutique quand ils sont accompagnés d'un suivi médical.

L'objet de cette thèse portera sur les champignons hallucinogènes d'où sont extraits la psilocybine et sera principalement axé sur celle-ci et ses dérivés, chimiquement et pharmacologiquement, très proches.

Ce travail, s'articulant autour de trois parties, débutera par une approche mycologique, ainsi que d'un inventaire non exhaustif, des genres de champignons possédant des propriétés hallucinogènes.

La seconde partie présentera la pharmacologie et les propriétés chimiques des molécules psychodysléptiques identifiées dans ses basidiomycètes et les effets

qu'elles induisent, recherchés ou non. Et enfin, nous dresserons les principales études récentes et leurs perspectives thérapeutiques dans cette « nouvelle » approche médicale.

# **I. Aspects mycologiques**

## **A. Le règne fongique**

Les Champignons, encore appelés « Fungi » (du latin) ou mycètes (du grec mukês), constituent un large groupe diversifié relevant aujourd'hui d'un règne autonome, mais dont certaines caractéristiques, communes avec les plantes et même avec certains animaux ont pu les faire classer parmi les végétaux « inférieurs » autrefois.(Courtecuisse, 2011)

Le règne fongique possède en effet des caractères propres. Par exemple, des sucres spéciaux comme le tréhalose ou le mannitol sont synthétisés alors qu'ils sont rares dans les autres règnes. Leurs cycles de vie, très divers et complexes, peuvent se résumer au développement d'une reproduction asexuée exclusive, ce qui est très rare dans les autres embranchements.(Courtecuisse, 2011)

Mais au-delà de ces originalités, c'est surtout la somme des caractères réunis par les organismes fongiques (une petite dizaine, dont sept sont essentiels) qui leur confère aujourd'hui leur autonomie au sein d'un règne indépendant.

Au sein du monde vivant, le règne fongique appartient donc aux eucaryotes, caractérisés par la présence de cellules dont le génome est renfermé dans un noyau limité par une membrane nucléaire différenciée et comportant des organites bien différenciés.(Bouchet *et al.*, 2005).

Comme on l'a dit, les champignons étaient auparavant classés dans le règne des végétaux, ils ont en commun avec eux le statut d'Eucaryote. Mais pour le reste, ils possèdent une combinaison originale de 6 caractères complémentaires : ils ont désormais leur propre règne biologique, le règne fongique. Ils ne peuvent pas utiliser la lumière comme source d'énergie car ils n'ont pas de chlorophylle. Ce sont des eucaryotes pluricellulaires, hétérotrophes, absorbant des nutriments via leur mycélium et se reproduisent par des spores. Ce que l'on appelle communément « champignon » est en fait le sporophore qui comporte, chez les Basidiomycota dont il sera question ici, un pied et un chapeau ; c'est la partie visible du champignon.(Roland *et al.*, 2008

## B. Classification du règne fongique

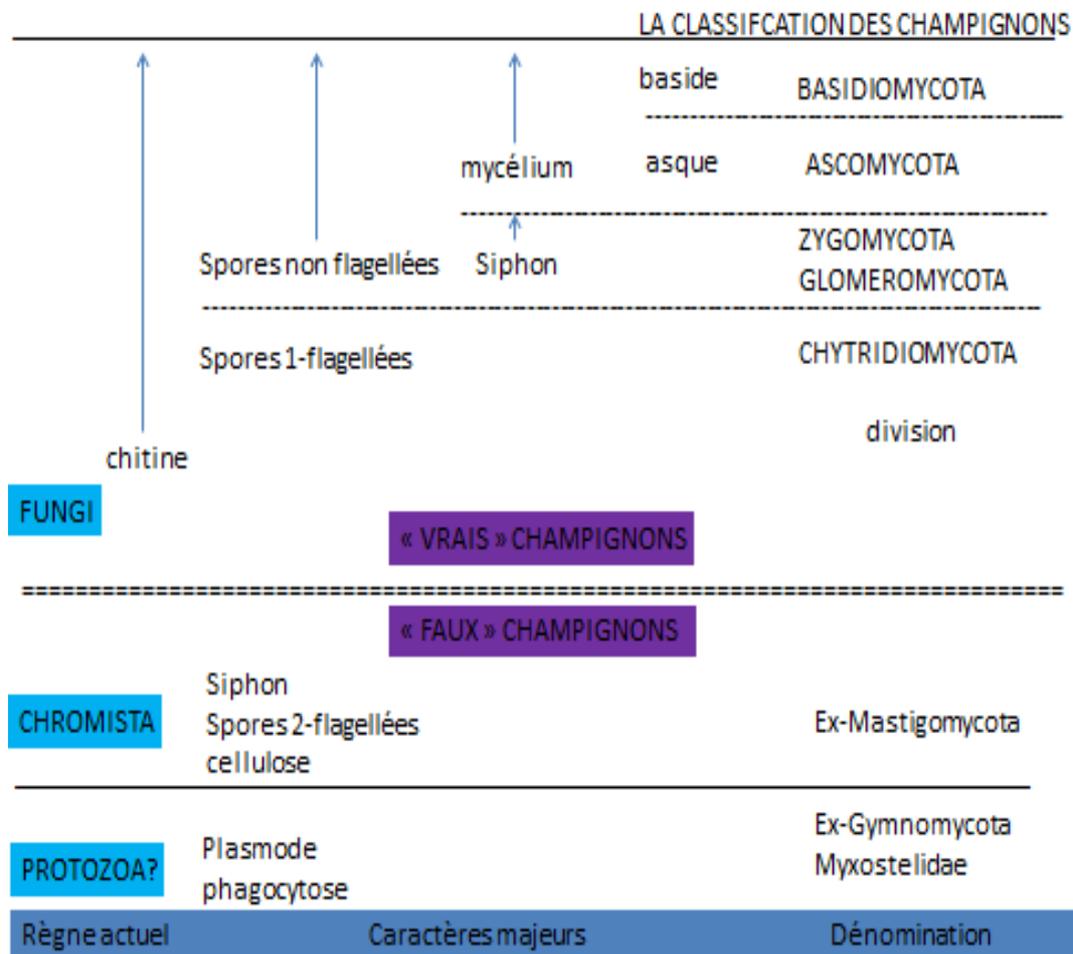


Tableau 1 : Table générale de présentation des « champignons »: Les flèches vers le haut indiquent la persistance des caractères concernés. (Courtecuisse, 2011)

Le tableau ci-dessus montre l'organisation systématique des « champignons » au sens large ; certains groupes sont aujourd'hui exclus des Fungi au sens strict, bien qu'ils aient été considérés comme tels autrefois, sur la base de caractères plus ou moins compatibles avec ce règne.

C'est le cas des Myxomycota (se reproduisant par des spores mais possédant un stade amibien capable de phagocytose, ce qui est impossible chez les Fungi actuels) ; c'est aussi le cas des Oomycota ou Mastigomycota, dont les spores sont biflagellées et dont la paroi est cellulosique, ce qui est également impossible. Les véritables Fungi,

répondant à la définition rappelée plus haut, s'organisent en 5 divisions majeures.

Le règne fongique est divisé en classes elles-mêmes divisées en ordres puis en familles et, le cas échéant, en tribus.(Bouchet *et al.*, 2005)

Division	Suffixe
Embranchement	-mycota
Sous-embranchement	-mycotina
Classe	-mycetes
Sous-classe	-mycetideae
Ordre	-ales
Sous-ordre	-inae
Famille	-aceae
Sous-famille	-oideae
Tribu	-eae

Tableau 2 : Division et suffixes du règne fongique (site internet 1)

Ce tableau résume les conventions terminologiques qui permettent, à la lecture d'un nom donné, de savoir à quel rang hiérarchique on se trouve dans la classification des champignons.

## **C. Description micro et macroscopique** **(Fonctionnement du cycle)**

Après avoir défini le règne fongique, donnons quelques éléments relatifs à l'organisation et au fonctionnement de ces organismes.

### **1. Organisation cellulaire**

L'appareil végétatif des champignons, aussi appelé mycélium, constitue un thalle, aucun tissu ou organe ne pouvant être différencié. L'appareil végétatif peut rester diffus ou s'organiser en amas structurés, mais ne formant pas de véritables tissus. Ces amas sont appelés le plectenchyme. (Bouchet *et al.*, 2005)

Le mycélium est constitué de filaments plus ou moins ramifiés, dont le diamètre ne dépasse généralement pas dix micromètres. Ils sont qualifiés de siphonnés lorsque le mycélium est continu (pas de cloisons, les filaments formant de long tuyaux comportant de nombreux noyaux). Chez les champignons les plus évolués (Ascomycota et Basidiomycota), le mycélium est constitué d'hyphes (mycélium) cloisonnées. (Courtecuisse et Duhem, 2011).(Bouchet *et al.*, 2005)

Ce sont des organismes eucaryotes, c'est-à-dire possédant des cellules à noyaux individualisés pourvus d'une membrane nucléaire, de chromosomes, d'un nucléole et d'un appareil mitochondrial.

L'existence simultanée d'une paroi cellulaire périphérique et de vacuoles turgescentes dans le cytoplasme, les rapproche des végétaux auxquels on les rattachait autrefois. Ils possèdent une paroi peptido-polyosidique épaisse, de composition variable selon les groupes : mannanes, glucanes, chitine, chitosane, protéines, phospholipides et une membrane riche en stérols (ergostérol).

D'un point de vue morphologique, l'appareil végétatif des champignons forme un thalle. Ces êtres vivants se reproduisent grâce à des spores immobiles à l'exception de ceux de la division des Chytridiomycota, à spores uni flagellées.

## 2. Mode de vie

Les champignons ont besoin d'eau, de minéraux et de sels minéraux comme les phosphates, les sulfates, les nitrates, ou encore le potassium, le manganèse et le magnésium ; ils nécessitent aussi la présence d'oligo-éléments tels que le fer et le cuivre et de vitamines comme la thiamine et la biotine, mais aussi d'une source de carbone et d'une source d'azote.

En ce qui concerne l'apport en azote, les nitrates en constituent la principale source. Le champignon met en réserve les nutriments absorbés.

En plus de ces nutriments, les champignons ont besoin d'oxygène pour se développer, bien que certaines espèces soient anaérobies.

Concernant la source de carbone, les champignons sont dits hétérotrophes vis-à-vis du carbone, ne possédant pas de chlorophylle. La nutrition carbonée est dépendante de la présence de matières organiques préformées, ce qui conditionne, suivant les circonstances, leur vie saprotrophique, parasitaire, ou symbiotique

Plusieurs modes de vie sont en effet retrouvés chez les champignons : certains, les saprotrophes, trouvent leurs nutriments dans la matière organique en décomposition alors que d'autres vivent aux dépens d'un hôte, souvent de nature végétale. Ces derniers sont les champignons parasites. D'autres encore, réalisent une symbiose avec un hôte appartenant à un autre règne, dans laquelle chaque partenaire trouve un intérêt comme les lichens (partenariat avec une algue) et les mycorhizes (association avec un végétal chlorophyllien). (Courtecuisse et Duhem, 2011 ; Bouchet *et al.*, 2005).

## 3. Cycle de reproduction

On s'intéresse ici uniquement aux Basidiomycota (la cellule fertile ou méiosporange est une baside), espèces à spores non flagellés (Courtecuisse, 2011)

Ces derniers présentent des hyphes cloisonnées (septées) ; chaque cellule de l'hyphe contient un ou 2 noyaux au maximum ; les spores sont générées par des basides et

portées par des stérigmates (très souvent au nombre de 4 – tétrasporidie, plus rarement de 2 – bisporidie, et exceptionnellement dans un nombre différent). On parlera surtout de basides bi- ou tétrasporiques. Il n'y a pas d'acte sexuel sur le mycélium.

Des basidiospores de polarité différente émettent chacune un mycélium primaire ; ces mycéliums se rencontrent et, s'ils sont compatibles, forment un mycélium secondaire, où chaque cellule contient 2 noyaux qui ne fusionnent pas.

Ce mycélium secondaire va générer une « fructification » appelée sporophore.

Le sporophore est constitué d'hyphes à 2 noyaux ; une partie d'entre-elles va se spécialiser en un hyménophore qui peut prendre la forme de lames, de tubes, d'aiguillons ou de plis lamelliformes ; à la surface de cet hyménophore se trouve une couche continue de basides (l'hyménium), qui vont produire des basidiospores. Dans la baside va s'opérer la fusion des noyaux, (phénomène de sexualité avec méiose et brassage génétique) pour ensuite, par une division rapide, donner des basidiospores à un noyau ; le cycle sexuel peut ainsi recommencer.

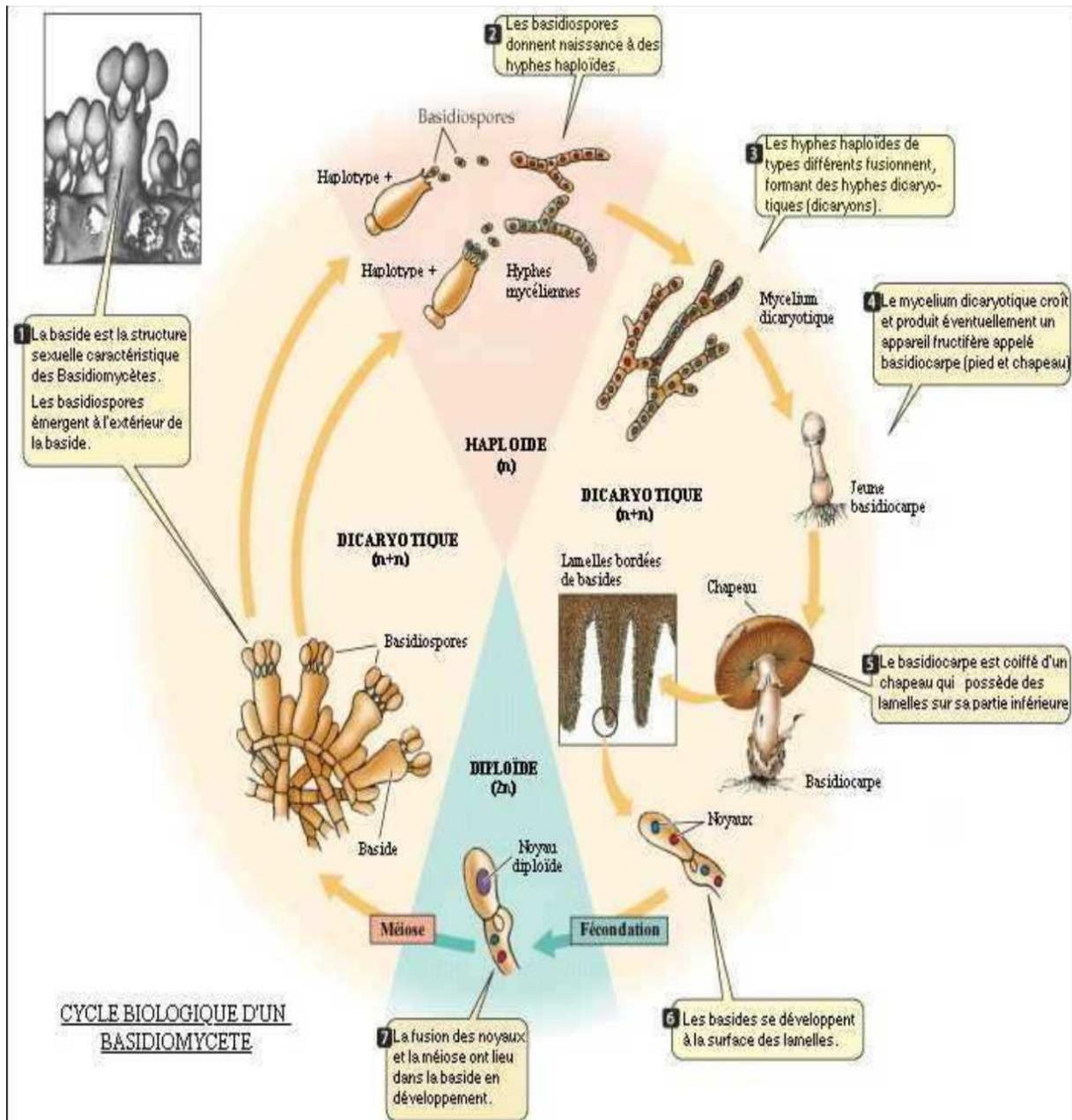


Figure 1 : Cycle de reproduction chez les basidiomycètes (site internet 2)

## D. Les champignons hallucinogènes

### 1. Introduction

Il n'existe pour le moment pas de liste clairement délimitée des champignons en cause dans le syndrome hallucinogène. Cette situation, qui peut paraître difficile à

comprendre, s'explique simplement par la nature même de l'objet étudié : les champignons psychédéliques, comme tous les champignons, s'avèrent « capricieux et récalcitrants ». (Courtecuisse *et al.*, 2004).

Avant d'étudier les différentes espèces psychoactives, il semble important d'éclaircir pourquoi il est difficile d'établir une liste immuable de spécimens concernés.

Les seuls indices témoignant de la présence d'un champignon sont les sporophores, ils sont visibles uniquement lorsque les conditions climatiques permettent leur formation. Il existe de longues périodes durant lesquelles il n'est plus possible de révéler la présence des champignons alors qu'ils continuent à jouer leurs rôles dans l'écosystème ; c'est ce qui est appelé par les mycologues ; le caractère capricieux.

Ensuite interviennent les difficultés d'identification. L'identification n'est possible que par l'analyse des sporophores. Cela nécessite non seulement de l'expérience mais aussi d'avoir le matériel approprié (au moins un microscope) et de maîtriser les techniques d'observation.

Une dénomination correcte est importante car elle permet de communiquer entre les scientifiques et d'éviter les incompréhensions qui ralentissent les travaux et recherches en collaboration.

Aussi apparaît le « problème » des découvertes incessantes, repoussant sans arrêt les limites d'une éventuelle liste des espèces hallucinogènes. Par ailleurs, certaines espèces ne sont retrouvées qu'après de nombreuses années suivant leur première description. Entre temps, elles semblent être des « espèces fantômes » et leur caractérisation devient alors difficile et source d'erreurs. (Courtecuisse *et al.*, 2004).

Enfin, la composition chimique d'un taxon donné n'est pas immuable et elle peut varier, pour une même espèce, selon les récoltes étudiées et leur origine géographique.

## **2. Les principaux champignons hallucinogènes du genre *Psilocybe* (non exhaustif)**

Ce sont des champignons de la division des Basidiomycota (précédemment décrits). Ils sont macromycètes, c'est-à-dire pourvus d'un sporophore (pied et chapeau) macroscopique. Ils sont connus pour leurs effets psychotropes.

Il s'agit du genre le plus largement représenté. Parmi plus de deux cents espèces de champignons hallucinogènes identifiées actuellement, plus de la moitié sont des psilocybes, souvent de petite taille, à chapeau conique, de couleur brun-jaunâtre ; ils sont parfois recouverts d'une pellicule visqueuse. Ils sont presque toujours grégaires. (Heim, 1978)

C'est Heim en 1956 qui a réalisé pour la première fois la culture des *Psilocybe* au Museum National d'Histoire naturelle à Paris. Cette culture a permis de récupérer de la matière première en grande quantité pour les études d'isolement et d'identification des alcaloïdes psychoactifs contenus dans ces champignons : psilocybine et psilocine.

### **a) *Psilocybe semilanceata***



Figure 2 : *Psilocybe semilanceata* (site internet 3)

Son chapeau est de couleur jaune foncé à brun. Il est de forme conique, en cloche avec un mamelon. La surface du chapeau est visqueuse. Le diamètre est de 1 à 2 cm. Il présente des stries à la marge chez les spécimens les plus jeunes.

Le pied est mince et long, onduleux, dans la même gamme de couleurs que le chapeau. On trouve généralement des traces de coloration vert foncé au bord du chapeau et à la base du pied. (Heim, 1978)

Le champignon se développe seul ou en groupe, généralement dans les zones humides des prés et des pâturages. En effet, il est souvent retrouvé dans des zones fertilisées par de la bouse de vache ou de mouton, même si *Psilocybe semilanceata* ne se développe pas directement sur le fumier.

Il s'agit de l'espèce la plus courante en Europe, trouvée dans presque tous les pays de ce continent et donc la plus consommée en France. Il existe peu de différences entre les spécimens prélevés dans les différents pays européens, tant au niveau morphologique que génétique. Il est généralement admis que l'espèce serait même originaire d'Europe.

Cependant, *Psilocybe semilanceata* est aussi présent en Amérique du Nord mais plus rare en Amérique du Sud. Il est aussi retrouvé en Asie. Cette omniprésence fait de cette espèce le champignon psychoactif le plus populaire au monde. (Guzmán *et al.*, 1998)

La teneur moyenne en psilocybine et en psilocine est de 0,91 % du poids sec du champignon. Certains spécimens renferment jusqu'à 1,98 % alors que d'autres, à peine 0,17 %. C'est un des champignons psychédéliques les plus concentrés en agent actif.

b) *Psilocybe mexicana*



Figure 3 : *Psilocybe mexicana* (site internet 4)

C'est le champignon hallucinogène le plus courant au Mexique et aussi le plus utilisé lors des cérémonies. C'est l'espèce la plus prisée par les Indiens.

Il a été découvert par Heim. Le chapeau de couleur brune à fauve présente un diamètre variant entre 8 et 20 mm. La forme est en cloche, il présente un mamelon au sommet. Le pied est long (20 à 80 mm) et grêle. Il est retrouvé au Mexique, au Guatemala et au Costa Rica.

Il pousse en petits groupes isolés, sur sol de prairies rases, parfois dans les vieilles plantations de maïs ou en bordure de forêts.

La culture au laboratoire de celui-ci s'est révélée être la plus simple en raison des conditions faiblement contraignantes : lumière et milieu assez pauvre du point de vue nutritif. C'est pour cela qu'il fut le premier des champignons à action psychodysléptique à être étudié. (Heim, 1978 ; Courtecuisse *et al.*, 2004)

*Psilocybe mexicana* peut aussi être consommé sous sa forme de résistance : le sclérote.

*Psilocybe sempervivae* est très proche de *Psilocybe mexicana*, tant au niveau de la physionomie que de l'habitat. A l'état naturel, *Psilocybe sempervivae* est distinct de

*Psilocybe mexicana* par son pied flexueux ou en arc, ponctué de blanc. (Heim, 1978)

c) *Psilocybe cyanescens*



Figure 4 : *Psilocybe cyanescens* (site internet 5)

Ce champignon de 4 à 8 cm de haut est facilement repérable grâce à son chapeau brun, fortement ondulé, et à ses bords relevés. Le diamètre de ce dernier varie de 2 à 5 cm.

Son pied est légèrement tordu à la base. Il pousse sur du bois pourri ou sur des sols riches en humus. Comme son nom l'indique, et comme pour la plupart des *Psilocybe* à psilocybine, les couleurs virent au vert foncé au bord du chapeau et à la base du pied, par vieillissement et à la manipulation.

Il est retrouvé aux USA ; au sud de la baie de San Francisco. Il peut également être trouvé en Europe occidentale ou en Europe centrale. (Heim, 1978 ; Shaw *et al.*, 2001).

Cette espèce est la plus puissante connue puisque la composition en psilocybine peut aller jusqu'à 1,96 %, et jusqu'à 0,75 % de psilocine, par rapport au poids sec du champignon. (Beug *et al.*, 1982)

d) *Psilocybe cubensis*



Figure 5 : *Psilocybe cubensis* (site internet 6)

Cette espèce, aujourd'hui rangée dans le genre *Psilocybe*, a été auparavant considérée comme membre du genre *Stropharia* (en raison de son anneau bien formé). On la trouve souvent mentionnée sous le binôme *Stropharia cubensis*.

Le nom est tiré du grec « strophos » signifiant « ceinture », en référence à l'anneau membraneux (ou parfois juste une trace d'anneau) sur le pied. Ce sont des champignons de taille modeste. Le chapeau est visqueux, son diamètre variant de 4 à 8 cm, de couleur brune à fauve chamois. Il est entièrement strié et possède un mamelon un peu plus brun. Le pied est long et assez robuste, lui aussi strié et de couleur blanche à beige.

Son habitat majoritaire est l'humus et les déchets organiques en décomposition.

*Psilocybe cubensis* est assez cosmopolite et il est le principal représentant du genre. Il est quand même plutôt répandu en régions subtropicales à tropicales, en particulier sur excréments ou sur déchets végétaux, comme la bagasse de canne, par exemple.

Il s'agit du champignon le plus consommé aux USA, dans un but récréatif bien que les

Indiens le considèrent comme étant une espèce moins puissante et potentiellement plus dangereuse. (Schultes *et al.*, 1979).

La composition chimique du champignon sec est comprise entre 0,37 % et 1,3 % de psilocybine et 0,14 % à 0,42 % pour la psilocine.

e) ***Espèces hallucinogènes du genre Panaeolus***



Figure 6 : *Panaeolus cyanescens* (site internet 7)

De rare espèces du genre *Panaeolus* présentent un bleuissement au toucher : citons *Panaeolus cyanescens* (« *cyanescens* » venant du latin « *cyaneus* » qui signifie « bleu foncé », « azuré »). Aussi connu sous le nom de « panéole du fumier », c'est une espèce de champignon fimicole croissant dans les champs bien fertilisés par les bouses, ou autres crottins. (Courtecuisse, 2004)

Autrement appelé « panéole des mauvaises herbes » en raison de son habitat de prédilection, à savoir l'herbe ou les pelouses de préférence fertilisées (fimicole ou terricole). Il présente une certaine ressemblance, en moins pointu, avec *Psilocybe semilanceata* mais ici, les spores sont noires et les lames nuageuses (sporée violacé

foncé et lames de couleur unie chez les *Psilocybe*). (Courtecuisse, 2004)

## **II. Aspects pharmacologique : Caractéristiques des molécules hallucinogènes**

Dans cette partie, nous nous concentrerons plus particulièrement sur les molécules hallucinogènes contenu dans le psilocybe. Ensuite, nous aborderons les molécules qui leurs sont proches structurellement pour développer le fonctionnement des divers effets dans le cerveau.

### **A. Découverte**

A la fin des années 1930, un culte dans lequel des champignons hallucinogènes sont utilisés a été découvert chez les Aztèques, civilisation présente sur le continent américain. Il va falloir attendre 1955 pour que les champignons soient identifiés comme appartenant (à l'époque) aux genres *Psilocybe* et *Stropharia*. (Heim, 1978).

Les molécules responsables de l'effet hallucinogène seront identifiées trois ans plus tard, en 1958, à partir de sclérotés des cultures de *Psilocybe mexicana* de Roger Heim. L'équipe qui a isolé, en 1957, puis identifié l'année suivante ces molécules, était alors dirigée par un chimiste suisse qui avait synthétisé le LSD quinze ans auparavant : Albert Hofmann. La psilocybine était alors à la fois le premier composé indolique phosphorylé et la première molécule indolique substituée en position 4 par un groupement hydroxyle trouvée dans la nature. (Studerus *et al.*, 2011 ; Heim, 1978 ; Courtecuisse & Deveaux, 2004 ; Tyls *et al.*, 2014).

Cette molécule est retrouvée dans plus de deux cent espèces de champignons appartenant aux genres actuels *Psilocybe*, *Conocybe*, *Pholiotina* et *Panaeolus*.

Les cultures de psilocybes auront aussi permis de déterminer les propriétés physico-

chimiques de la psilocine et de la psilocybine, mais aussi physiologiques, et d'en réaliser la synthèse au sein des laboratoires Sandoz par A. Hofmann. La psilocybine synthétique sera alors commercialisée par Sandoz sous le nom d'Indocybin® comme agent pharmacologique ainsi que pour la recherche thérapeutique et clinique. (Studerus *et al.*, 2011 ; Heim, 1978)

## B. Structure chimique des molécules hallucinogènes

Le noyau indolique est un élément important de la structure chimique des composés psychotropes puisqu'il est contenu dans la sérotonine, neurotransmetteur. (Heim, 1978)

Les alcaloïdes dérivés du tryptophane (précurseur de la sérotonine), identifiés après extraction depuis des extraits secs de champignons hallucinogènes appartenant au genre *Psilocybe*, sont principalement la psilocybine et la psilocine. (Heim, 1958) Les deux autres sont ceux correspondant aux molécules dérivées : la baéocystine et la norbaéocystine.

### 1. Noyau indole

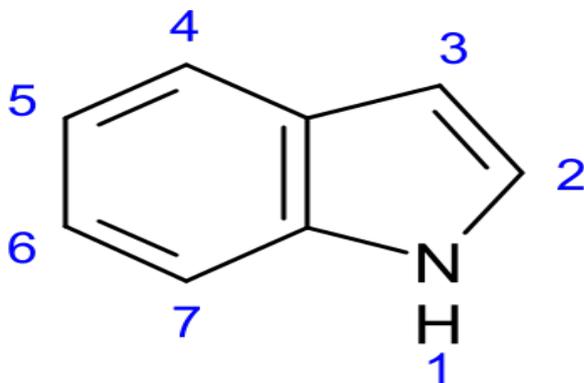


Figure 7 : Noyau indole (site internet 8)

La structure indolique est composée d'un noyau phényle, aromatique à six carbones, et d'un hétérocycle azoté à quatre carbones : le noyau pyrrole.

## 2. Tryptamine

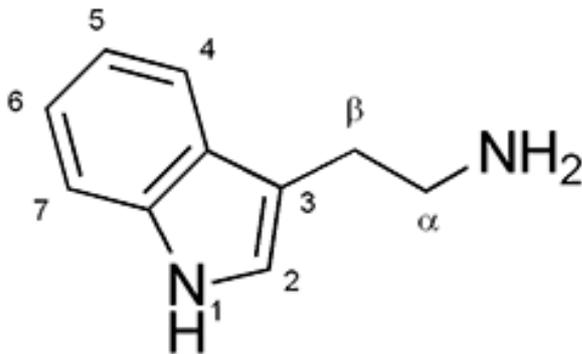


Figure 8 : Structure moléculaire de la tryptamine (site internet 9)

Les tryptamines sont des alcaloïdes de type monoamine qu'on trouve dans les plantes, les champignons et les animaux.

Ces composés chimiques sont constitués d'un noyau d'indole auquel est lié un éthylamine en position 3. La présence d'un groupement en position 4 du noyau indolique est nécessaire à l'activité des drogues psychotropes. (Heim, 1978 ; Tyls et al, 2014)

La psilocine et la psilocybine appartiennent à la famille des alcaloïdes à noyau indolique, dérivés de la tryptamine. Le noyau indolique est un élément important de la structure chimique des composés psychotropes puisqu'il est contenu dans la sérotonine, neurotransmetteur. (Courtecuisse & Deveaux, 2004 ; Heim, 1978)

## C. Psilocybine et Psilocine

### Psilocybine

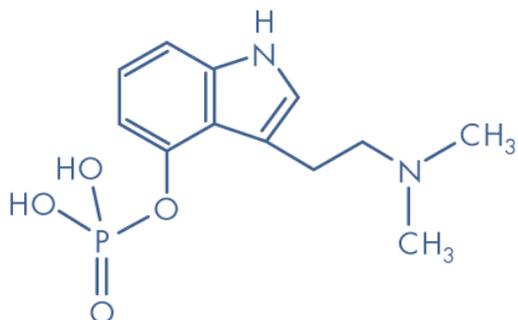


Figure 9 : Structure moléculaire de la psilocybine (site internet 10)

La psilocybine, ou 4-hydroxydiméthyltryptamine est un alcaloïde comportant une base indole à laquelle est fixée un groupement acide phosphorique, et deux méthyls sont fixés sur le groupement amine. La psilocybine, ou 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine, est l'acide de l'éther phosphorique de la psilocine, aussi appelée 4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine (4-HO-DMT, psilocyn). (Courtecuisse & Deveaux ; 2004 ; Shulgin et Shulgin, 1997 ; O'Neil et al, 2013)

C'est le principe actif des champignons hallucinogènes du genre *Psilocybe*. Il peut être synthétisé chimiquement mais le coût est élevé.

### Psilocine



Figure 10 : Structure moléculaire de la psilocine (site internet 11)

La psilocine, qui est la forme métabolisée de la psilocybine, réagit avec les récepteurs sérotoninergiques : c'est un agoniste mixte des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>. (Heim, 1978 ; Courtecuisse & Deveaux ; 2004 ; Shulgin et Shulgin, 1997 ; O'Neil et al, 2013)

La psilocine est constituée de la même structure de base que la psilocybine mais avec une séparation du groupement phosphate (déphosphorylation) (en position 4 sur fonction hydroxyle).

## 1. Leurs caractères physico-chimiques

### a) *Psilocine*

Elle possède une masse moléculaire de 204,27 g/mol ; son point de fusion, après cristallisation dans le méthanol, est de l'ordre de 173 à 176 °C.

Le spectre UV présente des maxima d'absorption dans le méthanol, situés à 222 nm, 283 nm et 293 nm.

Elle est plus liposoluble. Comme la psilocybine, la psilocine est solubilisée par le méthanol et l'éthanol, mais insoluble dans l'éther et le chloroforme. (site internet 12)

La psilocine se conserve dans les mêmes conditions que la psilocybine, se dégradant aussi à la lumière, à la chaleur et en présence de dioxygène, repérable par la couleur bleue que prennent les sporophores des champignons lors de la cueillette. La psilocine est le plus fragile des deux composés. (Courtecuisse & Deveaux, 2004)

### b) *Psilocybine*

Elle possède une masse moléculaire de 284,25 g/mol ; son point de fusion est de l'ordre de 185 à 195 °C lorsqu'elle a été préalablement cristallisée dans le méthanol.

Les maxima du spectre ultraviolet dans le méthanol sont à 220 ; 267 et 290 nm. (site internet 12)

La psilocybine s'avère être plus stable à l'air libre que la psilocine.

La psilocybine se dégrade aussi à la lumière, ce qui implique une conservation à l'abri de la lumière, à faible température et sous atmosphère inerte ; elle se déphosphorylise à la chaleur. (Courtecuisse & Deveaux, 2004) (Tyls et al, 2014)

Cette molécule est très soluble dans l'eau distillée et dans le méthanol, les acides et les bases dilués. Le produit est insoluble dans les solvants organiques. (site internet 12)

## **2. Pharmacocinétiques**

La biodisponibilité orale de la psilocine est de  $52,7\% \pm 20\%$ . L'absorption se fait par le jéjunum et le colon. Une fois absorbée, la psilocybine est très rapidement déphosphorylée en psilocine par des enzymes de la muqueuse intestinale, phosphatase alcaline et estérase non spécifiques : c'est la psilocine qui est le métabolite actif. (Hasler *et al.*, 1997)

La psilocine diffuse dans tous les organes et les effets aigus sont diffus dans tous les systèmes et sont non spécifiques.

Dans le corps humain, la psilocine et la psilocybine sont détectées dans le sang 20 à 40 minutes après absorption orale de psilocybine. Le pic plasmatique se situe entre 80 et 105 minutes et elles peuvent être détectées dans ce milieu pendant plus de six heures. (Tyls *et al.*, 2014).

La psilocine est ensuite transformée en 4-hydroxyindole-acétaldéhyde (4-HIA) puis en acide 4-hydroxyindole-3-acétique (4-HIAA) et en 4- hydroxytryptophol (métabolites). (Hasler *et al.*, 1997) (figure 13)

Cette dernière sera ensuite dégradée par une Mono Amine Oxydase (MAO) en composés dénués de toxicité et facilement éliminables. (Courtecuisse & Deveaux ,2004)

La demi-vie d'élimination de la psilocybine est de 50 minutes. La majorité est excrétée dans les trois heures suivant l'ingestion orale et elle est complètement éliminée du

corps humain dans les 24 heures.

Pour la psilocine sous forme conjuguée et non conjuguée, la concentration maximale dans les urines se situe dans les deux à six heures suivant l'absorption orale de psilocybine, mais la psilocine peut être retrouvée dans les urines jusque 36 à 48 heures après la consommation.

La psilocine et la psilocybine sont éliminées par les reins, à la fois en tant que drogue non conjuguée et conjuguée à des glucuronides. (Hasler *et al.*, 2002 et 2004 ; Passie T, 2005 ; Brown *et al.*, 2017)

## D. Autres molécules: Baeocystine, Norbaeocystine

On verra par la suite que ces composés sont des précurseurs de la psilocybine et de la psilocine. (Courtecuisse & Deveaux, 2004)

Isolés initialement à partir du *Psilocybe baeocystis*, ces deux alcaloïdes font partie de la famille des tryptamines hallucinogènes. Leurs structures moléculaires, très proches de la psilocine et la psilocybine, leur confèrent des propriétés similaires. Les concentrations en baeocystine sont trouvées quatre à vingt fois inférieures à celles de la psilocybine. (Gartz, 1989, a. ; Repke *et al.*, 1977)

### 1. Baeocystine

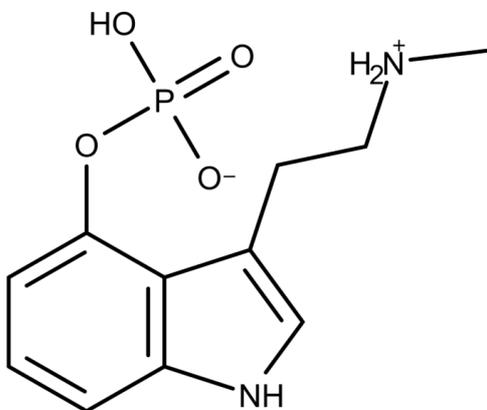


Figure 11 : Structure moléculaire de la Baeocystine (site internet 13)

La baeocystine est un alcaloïde à noyau indolique dérivant de la tryptamine. En effet, sa structure chimique est proche de celle de la psilocybine. La baeocystine est le produit de déméthylation de celle-ci.

La masse molaire est de 270,22 g/mol ; le point de fusion est compris entre 245° C et 253° C.

Le spectre UV présente des maxima d'absorption dans le méthanol, situés à 219 nm, 266 nm et 280 nm et 288 nm.

La molécule présente les mêmes solubilités que la psilocybine. (site internet 12)

## 2. Norbaeocystine

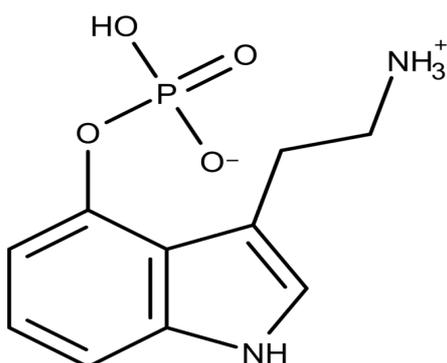


Figure 12 : Structure moléculaire de la Norbaeocystine (site internet 14)

La norbaeocystine est un dérivé déméthylé de la baeocystine.

La masse molaire est de 256,19 g/mol ; le point de fusion est compris entre 188° C et 192° C.

Le spectre UV présente des maxima d'absorption dans le méthanol quasiment identiques à ceux de la psilocybine. (site internet 12)

## E. Biosynthèse

Il faut rappeler que ces molécules présentent un noyau indole et dérivent de la tryptamine selon plusieurs étapes.

La tryptamine elle-même provient de l'acide aminé tryptophane après une étape de décarboxylation.

La tryptamine subit une méthylation puis une phosphorylation pour aboutir à la baéocystine. Cette dernière est ensuite méthylée pour former la psilocybine.

Puis une déphosphorylation sur la psilocybine permet la production de psilocine.

La baéocystine peut subir une déméthylation pour se transformer en norbaéocystine. (Gartz J, 1989 ; Courtecuisse & Deveaux, 2004) (Figure 13)

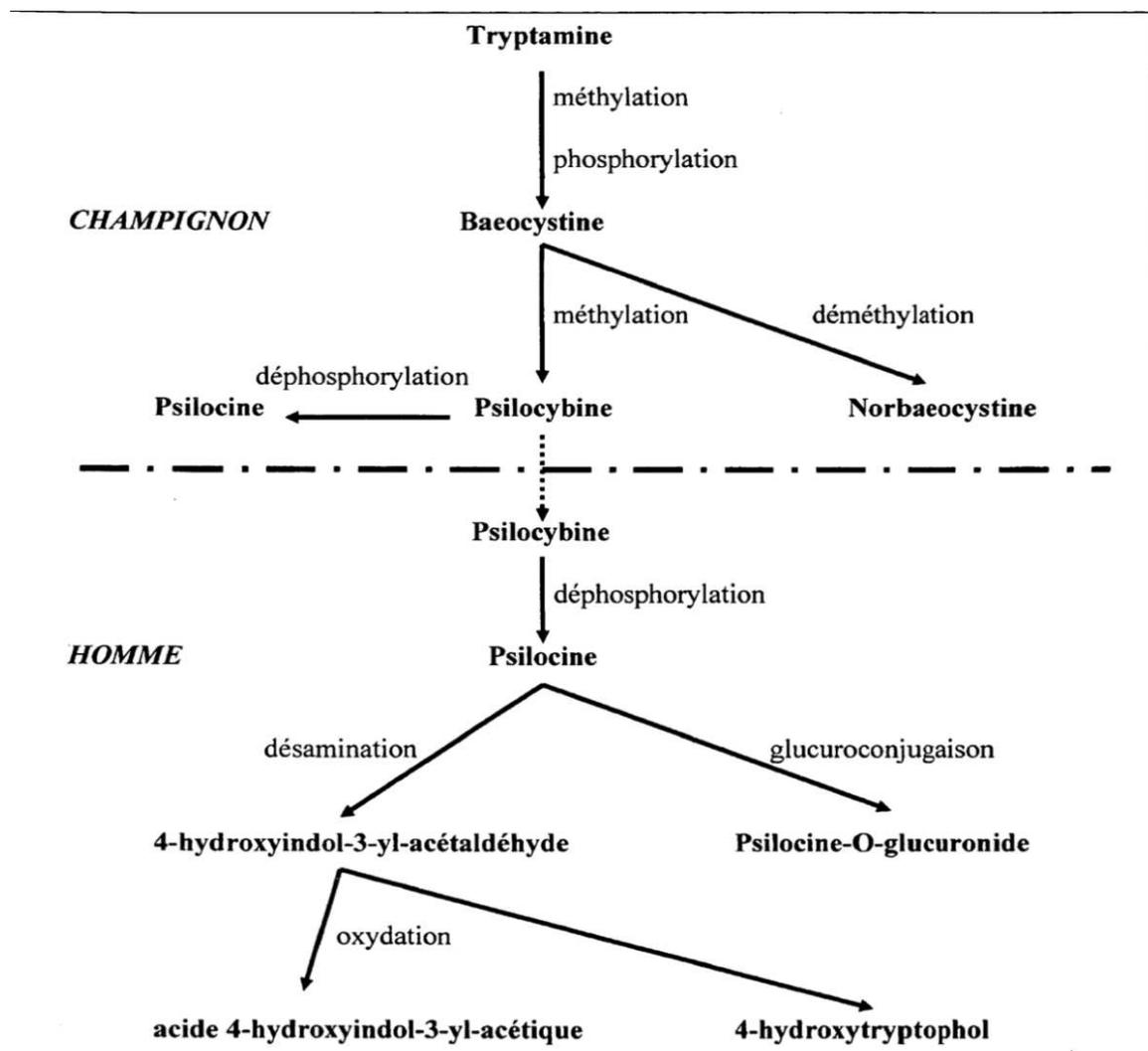


Figure 13 : Biosynthèse de la psilocybine dans le champignon et métabolisme chez l'homme. (Courtecuisse & Deveaux 2004)

## **F. Pharmacologie**

Ici, nous allons envisager les différents mécanismes d'actions de la psilocybine et de ses « apparentés » pour mieux comprendre leurs intérêts, à la fois en ce qui concerne leurs effets psychiques et physiques mais aussi pour la recherche.

Nous verrons que ces molécules agissent au niveau de certaines régions du cerveau en empruntant, particulièrement, des neurotransmissions sérotoninergiques.

### **1. Définition des hallucinogènes**

La psilocine et sa prodrogue, la psilocybine, sont qualifiées de substances hallucinogènes ou psychédéliques. Ce sont des psychotropes de la classe des psychodysléptiques selon la classification de Delay et Deniker datant de 1957. Les psychodysléptiques définissent une perturbation du psychisme ; parmi eux, on retrouve plusieurs groupes basés sur leur famille chimique. Ici les deux composés appartiennent au groupe des Tryptamines.

« Un hallucinogène est une substance chimique psychotrope qui induit des hallucinations, des altérations des perceptions, de la cohérence de la pensée et de la régularité de l'humeur, mais sans causer de confusion mentale persistante ou de troubles de la mémoire aux doses usuelles. Cet état est aussi appelé état modifié de conscience. » (Richard, 2004)

Les hallucinations constituent un ensemble de troubles de la perception envahissant la conscience au détriment de perceptions normales, généralement accompagnées d'une rupture avec la réalité. (Adam *et al.*,2011)

Leur action principale est la modification des perceptions de l'environnement, notamment les perceptions visuelles, auditives et tactiles ainsi que les perceptions proprioceptives

## 2. Localisations cérébrales et neurotransmissions

L'action de la psilocybine et de la psilocine se situe au niveau de diverses régions encéphaliques.

### a) *L' Encéphale*

Le cortex cérébral est une structure connectée avec de nombreuses aires cérébrales, formant des réseaux à l'origine des fonctions cérébrales et des comportements. (Stahl, 2010)

Le thalamus possède un rôle dans la douleur et l'éveil. Il relaie les informations sensorielles en provenance et vers le cortex. Tous les systèmes sensoriels envoient des informations vers le thalamus qui les achemine vers les aires corticales correspondantes (Kolb et Whishaw, 2008).

Le thalamus est divisé en noyaux ayant un domaine d'activité spécifique dont le noyau réticulaire, le noyau genouillé latéral ou encore les noyaux antéro-dorsal et ventro-médian (Nichols, 2004). Le noyau réticulaire est une sorte de porte pour les signaux corticaux. Il serait une sorte de projecteur de l'attention qui assure la qualité du message envoyé au cortex en améliorant le rapport signal/bruit. Il reçoit les innervations du locus coeruleus et des noyaux du raphé. (Stahl, 2010)

L'hypothalamus, situé sous le thalamus, régule les systèmes endocriniens. Il est aussi impliqué dans le sommeil et les mouvements.

L'hippocampe, non représenté sur le schéma, est une région cérébrale importante, il possède un rôle dans la mémoire.

Les centres de neurotransmetteurs, dans le tronc cérébral, réunissent les corps cellulaires des neurones projetant vers les autres régions cérébrales. Ceux-ci, regroupés en fonction du type de neurotransmetteurs qu'ils relarguent, forment des noyaux distincts dont les noyaux du raphé et le locus coeruleus.

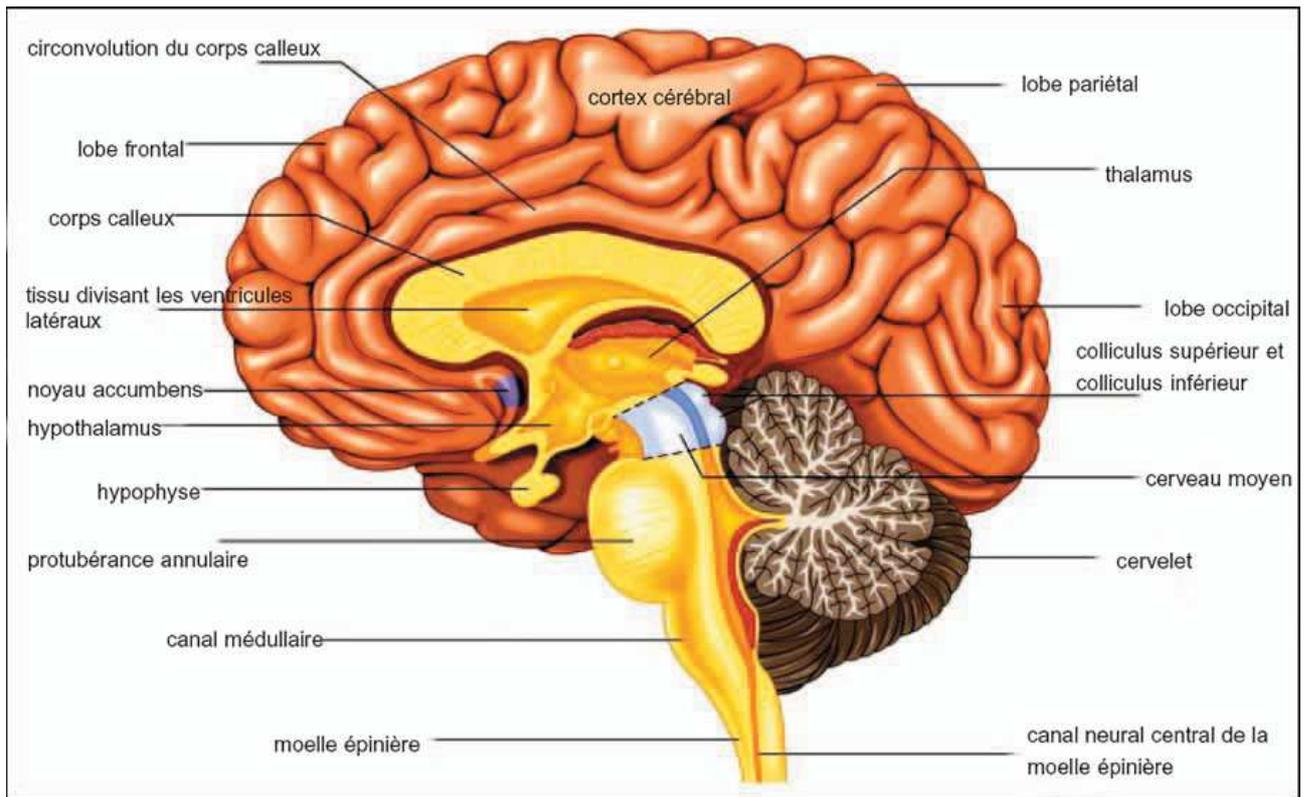


Figure 14 : Les différentes régions du cerveau (site internet 15)

### b) Neurotransmissions

#### Sérotonine

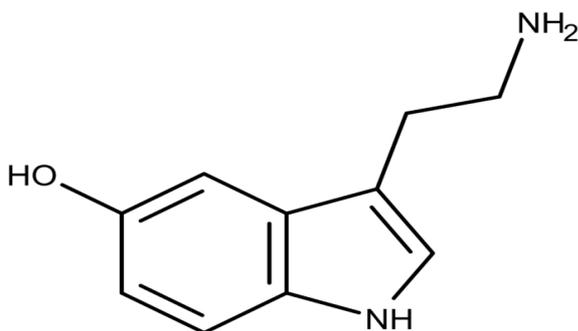


Figure 15 : Structure moléculaire de la sérotonine (site internet 16)

La sérotonine, encore appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un composé indolique,

substitué en position 5. Elle possède une chaîne éthylamine en position 3, comme la psilocine et la psilocybine.

La sérotonine possède à la fois une fonction d'hormone et de neurotransmetteur. Elle est présente au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, des plaquettes sanguines et dans les neurones sérotoninergiques du système nerveux central. (Landry & Gies, 2014)

Elle est également présente en quantité importante dans l'alimentation, mais elle est synthétisée dans le système nerveux, plus particulièrement par les neurones sérotoninergiques, dont les corps cellulaires sont particulièrement concentrés au niveau des noyaux du raphé au sein du tronc cérébral, à partir du L-tryptophane transformé en 5-hydroxy-tryptophane. (Spreux-Varoquaux, 2012 ; Boadle-Biber, 1993)

Elle agit donc au niveau central et périphérique. La 5-HT ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ainsi, la 5-HT retrouvée dans le SNC (système nerveux central), est synthétisée *in situ* dans les noyaux du raphé à partir du L-tryptophane qui, lui, franchit la BHE.

Les neurones sérotoninergiques projettent leurs axones dans la plupart des régions du cerveau (cortex frontal, thalamus, hippocampe, cervelet, noyaux gris centraux) et au niveau de la corne dorsale et ventrale de la moelle épinière. (Landry & Gies, 2014)

Les groupes de cellules les plus caudales dans le raphé projettent majoritairement dans la moelle épinière par des voies descendantes. Les cellules les plus rostrales du raphé dorsal et médian projettent dans les structures limbiques comme l'hippocampe et le cortex par des voies ascendantes.

Ces projections des noyaux du raphé permettent de mieux comprendre l'implication de la sérotonine dans de nombreuses fonctions physiologiques comme la mémoire, le sommeil, le contrôle de l'humeur, la crise de migraine, la prise alimentaire, la régulation des comportements sexuels, la thermorégulation ou encore la nociception.

Elle joue un rôle aussi dans l'anxiété et les psychoses (Stahl, 2010). La sérotonine permet aussi l'apprentissage. Lorsque les neurones sérotoninergiques diminuent leur activité, le sujet est dépressif.

Les voies sérotoninergiques se projettent au niveau du système limbique et du cortex préfrontal, région du cerveau responsable notamment des perceptions sensorielles.

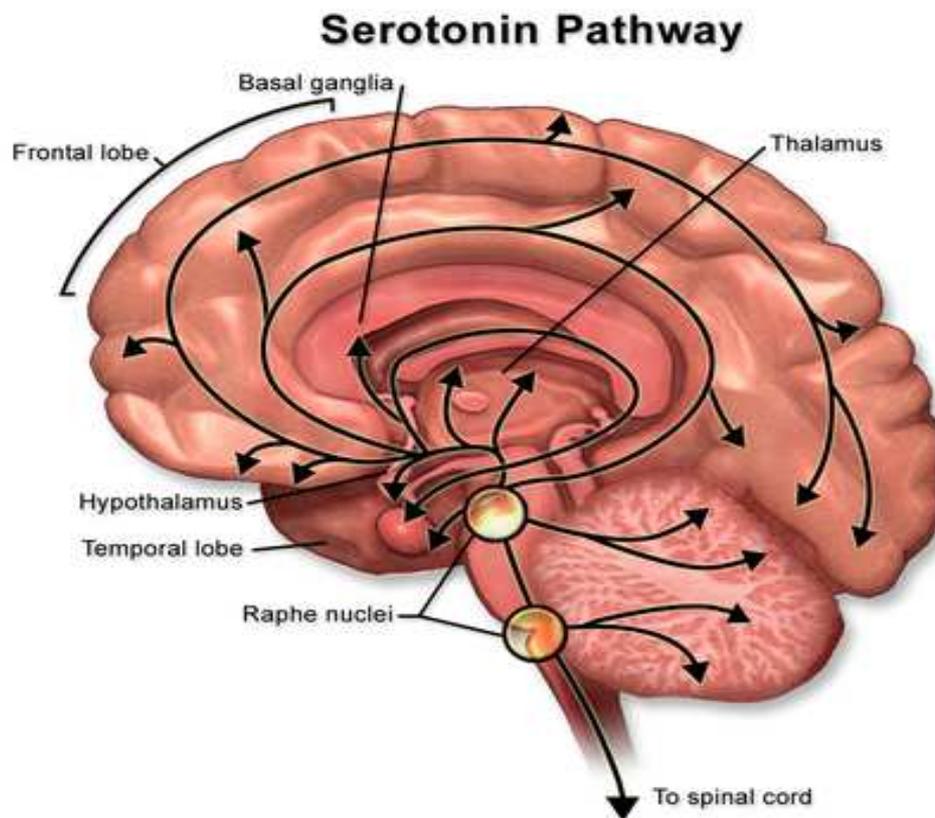


Figure 16 : Voies de transmissions sérotoninergiques cérébrales (site internet 17)

### Les récepteurs 5HT

Les récepteurs sont à la fois des autorécepteurs situés sur les corps des neurones sérotoninergiques ; dans ce cas, ils sont inhibiteurs de l'activité électrique de ces cellules et donc entraînent une baisse de la libération de sérotonine. Ils sont également présents au niveau postsynaptique ; dans ce cas, ils peuvent augmenter la libération de sérotonine.

Le système sérotoninergique présente la plus grande diversité de sous-récepteurs. Ils sont répartis en sept familles (5HT1-5HT7)

Les récepteurs 5HT1A et 5HT1B sont couplés aux protéines  $G_i$ , inhibitrices, associées à type de second messager qu'ils activent, ce qui entraîne une cascade de réactions enzymatiques pour transmettre les messages entre neurones.

Les récepteurs 5HT2 : les 5HT2A, 5HT2B et HT2C, sont couplés à des protéines G. Les récepteurs 5-HT2A sont postsynaptiques. Ils sont implantés au niveau central et périphérique.

Les récepteurs canaux (inotropiques), 5HT3, lorsqu'ils sont stimulés, entraînent une entrée de cations dans la cellule, une dépolarisation rapide, et donc un potentiel d'action.

Les récepteurs couplés à une protéine G, 5HT4, 5HT6 et 5HT7 sont couplés à des protéines G excitatrices. (Landry & Gies, 2014)

### **3. Mécanisme d'action**

Comme vu précédemment, la psilocybine et ses dérivés contiennent en leur structure moléculaire un noyau indole (tryptamine...), qui est aussi retrouvé dans le LSD (nous y reviendrons plus tard) d'où son effet hallucinogène.

Les tryptamines agissent sur les récepteurs de la sérotonine au niveau du système nerveux central, comme agent stimulant de la libération de sérotonine. Les effets hallucinogènes sont causés majoritairement par cette action sur la transmission sérotoninergique. (Passie *et al.*, 2002)

Les molécules hallucinogènes vues précédemment ont une structure proche de celle d'un neuromédiateur physiologique, la sérotonine. La méthylation de l'azote terminal sur la chaîne latérale augmente l'effet hallucinogène puisque la tryptamine ne possède pas d'activité hallucinogène. L'hydroxylation du quatrième et du cinquième carbone du noyau indole renforce l'effet psychodysléptique (Repke *et al.*, 1977)

La psilocybine est un agoniste des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT2C avec une plus forte affinité pour les récepteurs 5-HT2A (Passie *et al.*, 2002). Ces récepteurs sont présents dans plusieurs régions cérébrales, dont le cortex cérébral et le thalamus, sièges du mécanisme d'action (Nichols, 2004 ; Gallaher *et al.*, 1993)

Au niveau du noyau raphé, la psilocine diminue la transmission sérotoninergique en agissant sur les autorécepteurs 5-HT1A. Au contraire, la transmission sérotoninergique sera stimulée au niveau du locus coeruleus et du néocortex.

Les récepteurs sérotoninergiques (5HT2A) sont présents dans plusieurs régions cérébrales, dont le cortex cérébral et le thalamus, sièges du mécanisme d'action.

Au niveau cortical, les récepteurs 5HT2A se situent surtout dans le cortex frontal et temporal. Ils sont aussi très présents au niveau des corps striés et à un moindre niveau, dans le cortex pariétal.

Au niveau cellulaire, les récepteurs 5HT2A sont présents sur les dendrites apicales des cellules pyramidales de la couche cinq du cortex. Lorsqu'ils sont stimulés, ces récepteurs activeraient la transmission glutamatergique. De plus, les récepteurs 5HT2A sont aussi situés sur les interneurons GABAergiques corticaux.

De ce fait, ils stimuleraient aussi l'action inhibitrice de ces interneurons sur les cellules pyramidales. La résultante de ces deux actions serait à l'origine des effets de la psilocine sur les circuits neuronaux. (Lee *et al.*, 2002 ; Nichols, 2004 ; Adam *et al.*, 2011)

La psilocine induit une diminution de l'activité neuronale et de la connectivité au niveau des régions impliquées dans le mécanisme d'action. En effet, l'activité neuronale diminue dans le cortex cingulaire antérieur et dans le thalamus, ce qui est corrélé avec les effets psychédéliques ressentis par le sujet.

L'activité neuronale diminue aussi dans le cortex cingulaire postérieur. La connectivité fonctionnelle diminue à partir du cortex préfrontal ventro-médian vers d'autres régions cérébrales, surtout le cortex cingulaire postérieur. (Carhart-Harris *et al.*, 2012)

Par ailleurs, la stimulation des récepteurs 5HT2A situés à un niveau pré-synaptique aurait pour fonction une modulation de l'excitabilité de la neurotransmission.

Le thalamus pourrait être le deuxième lieu d'action le plus important après le cortex. La diminution d'activité pourrait refléter la diminution de la neurotransmission d'informations sensorielles du thalamus vers le cortex. Les interactions thalamo-corticales intervenant dans l'état de conscience, ce mécanisme pourrait expliquer les altérations de l'état de conscience sous psilocine.

Les molécules hallucinogènes pourraient perturber les processus d'information empruntant les boucles de rétroaction cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC). Le filtrage thalamique serait alors bloqué. Ainsi, le cortex serait inondé d'informations cognitives et sensorielles. Ce flot d'informations serait à l'origine des hallucinations.

(Peller & Wollenweider, 2019)

L'altération du fonctionnement de ces boucles passerait par une stimulation des récepteurs 5HT2A localisés au niveau de différentes structures comme le cortex préfrontal, le striatum, le noyau accumbens et le thalamus. (Peller & Wollenweider, 2019)

Une libération excessive de glutamate en provenance du thalamus pourrait être opérée de façon pré-synaptique via les récepteurs sérotoninergiques. Elle serait à l'origine de la saturation sensorielle du cortex.

Au niveau de l'organisation du thalamus, le noyau réticulaire améliore le ratio signal/bruit. Il organise l'activité des autres noyaux thalamiques. Les substances hallucinogènes pourraient agir à ce niveau en opérant un dysfonctionnement du noyau réticulaire. Il existerait alors un manque d'inhibition sensorielle spécifique pour chaque noyau thalamique. Les bruits deviendraient prédominants et donc, les cellules relais des circuits thalamo-corticaux recevraient des messages sensoriels inadéquats. De plus, les cellules relais du thalamus présenteraient une excitabilité accrue. Ces deux phénomènes pourraient expliquer les hallucinations. (Spreux-Varoquaux, 2012 ; Nichols, 2004)

La psilocybine, sous la forme de son métabolite actif la psilocine, est proche du LSD 25 en terme d'effet.

Les études menées sur le LSD 25 sont à mettre en relation avec celles sur la psilocybine et permettent de conclure que la psilocybine est un agoniste des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT2C avec une plus forte affinité pour les récepteurs 5-HT2A. (Passie, 2002)

## LSD

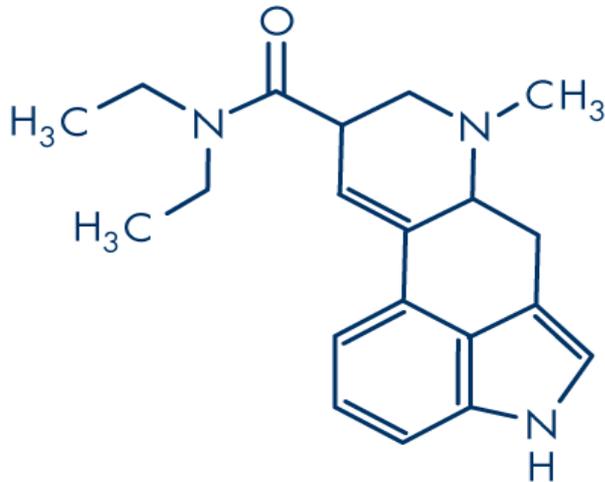


Figure 17 : Structure moléculaire du LSD (site internet 18)

Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25, ou LSD) est un dérivé de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*). Le LSD et la psilocybine, qui sont des tryptamines, sont agonistes partiels sur les récepteurs de la sérotonine 5HT2A.

L'effet pharmacologique principal est l'effet agoniste des récepteurs 5HT2A de la sérotonine au niveau du cortex frontal, ce qui provoque les effets hallucinogènes du LSD. Cela joue un rôle dans le mécanisme qui permet de visualiser et d'interpréter la réalité. Le LSD agit aussi sur d'autres récepteurs, notamment le récepteur 5HT2C, qui a aussi une grande importance (Nichols, 2004). C'est le psychédélique le plus puissant au monde ; il est 100 fois plus actif biologiquement que la psilocybine et 4000 fois plus que la mescaline. Une dose de 100 µg est considérée comme une dose normale de LSD.

Le LSD se lie aux récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A/2C, 5-HT5A, 5-HT6 et 5-HT7 mais ces effets psychédéliques seraient essentiellement dûs à son activité agoniste partielle sur les récepteurs 5-HT2A. (Glennon, 1984) D'ailleurs, le LSD, comme tous les

psychédéliques, partage le fait d'être agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. Cela a été démontré par l'utilisation d'antagonistes du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> comme la ketansérine, la ritansérine ou la rispéridone. (Vollenweider *et al.*, 1998 ; Aghajanian *et al.*, 1988)

Le LSD exerce son action hallucinatoire par son activité sur deux régions du cerveau, le locus coeruleus et le cortex cérébral, au niveau des cellules pyramidales néocorticales (Aghajanian *et al.*, 1999 ; Sanders-Bush *et al.*, 1988). Les hallucinogènes augmenteraient la réponse sensorielle dans le locus coeruleus via le récepteur 5-HT<sub>2A</sub>.

#### **4. Psilocine et autres transmissions nerveuses**

Le locus coeruleus concentre les informations sensorielles, somatiques et viscérales, qui seront ensuite transmises à l'ensemble de l'encéphale grâce aux ramifications de ses axones.

Le fonctionnement du locus coeruleus est régulé par des inter-neurones GABA-ergiques et glutamatergiques.

Sur ces interneurones, des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sont présents et interagissent donc avec la psilocine. Une stimulation de l'influx sensoriel accompagnée d'une inhibition des influx somatiques et viscéraux est observée. Ceci est provoqué par une stimulation des inter-neurones GABA-ergique par le biais de la sérotonine, augmentant ainsi la libération de GABA dans le locus coeruleus entraînant alors l'inhibition des influx somatiques et viscéraux.

Inversement, par le biais de cette même sérotonine, il y a activation des interneurones glutamatergiques ce qui va stimuler les influx sensoriels. (Hannon, 2008)

Les hallucinations sont provoquées à la suite d'une modification de l'activité électrique des neurones pyramidaux du néocortex (neurones également glutamatergiques).

Cette perturbation est induite par la psilocine, qui modifie le mécanisme de fonctionnement physiologique de plusieurs structures neurologiques centrales telles que le raphé, le locus coeruleus et le néocortex.

Au niveau du noyau du raphé, la psilocine inhibe l'activité neuronale en agissant au

niveau des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, diminuant la fonction de modulation négative (par la sérotonine) de l'activité des interneurons glutamatergiques du néocortex. Cependant, l'unique activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> est insuffisante pour conduire aux hallucinations. Certains anxiolytiques comme le buspirone, agissent sur ces récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sans être hallucinogènes. (site internet 19)

Dans le locus coeruleus, la psilocine intervient sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, il y a alors stimulation des interneurons GABA-ergiques conduisant à l'inhibition des influx somatiques et viscéraux. Inversement, les inter-neurons glutamatergiques présents dans cette zone sont aussi activés par la psilocine car ils possèdent également des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Ces inter- neurones stimulent les influx sensoriels.

Ainsi, le locus coeruleus transmet au néocortex des informations sensorielles modifiées, altérées et amplifiées, provoquant une augmentation forte de la libération de noradrénaline sur les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques, présents au niveau des interneurons glutamatergiques du néocortex.

Cela va donc renforcer la neurotransmission glutamatergique sur les neurones pyramidaux provoquant la distorsion des perceptions.

Les hallucinogènes agissent aussi sur le néocortex lui-même, amplifiant le phénomène. Dans le néocortex, la psilocine augmente directement la libération de glutamate. Ceci est possible grâce aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub> présents sur les interneurons glutamatergiques des neurones pyramidaux du néocortex. (Hasler *et al.*, 2004)

Au final il y libération massive de glutamate (neurotransmetteur excitotoxique) au niveau des neurones pyramidaux provoquée par l'absorption de psilocine. Cette stimulation anormale des neurones pyramidaux perturbe leur fonctionnement physiologique, conduisant aux hallucinations et à une atteinte neuronale en raison de la toxicité du glutamate au long cours.

La psilocine ne présente pas d'affinité directe pour les récepteurs de la dopamine. Les effets de types dopaminergiques induits par la psilocine sont liés à des interactions entre les deux transmissions dopaminergique et sérotoninergique (Passie *et al.*, 2002)

## 5. Propriétés : effets ressentis – effets induits

La psilocine a une puissance qui est environ 100 fois inférieure à celle du LSD. L'apparition d'un syndrome hallucinatoire survient en moyenne 30 à 60 minutes après l'absorption d'une dose de 10 à 25 mg de psilocybine pure par voie orale. Ceci correspond approximativement à une dose de 5 à 20 g de champignons. Cela dure en général moins de quatre heures et disparaît complètement dans les douze heures. (Courtecuisse & Deveaux, 2004)

### a) *Effets physiques*

Les premiers symptômes à apparaître sont les effets somatiques. Ils consistent en une augmentation de la fréquence cardiaque et en une modification de la pression artérielle, systolique et diastolique, qui peut s'effectuer dans les deux sens. (Courtecuisse & Deveaux, 2004 ; Nichols, 2004)

Une hypersudation et une vasodilatation de la face sont souvent observées, une sécheresse de la bouche. On peut constater aussi, que les sujets présentent des nausées et vomissements. Des états proches de l'ébriété avancée avec trouble de la marche et difficulté à parler sont aussi indiqués ; il est possible de noter la survenue dans 90 % des cas d'une mydriase, effet anticholinergique. (Richard *et al.*, 2004)

Du point de vue du comportement, le sujet devient plus actif et extraverti. L'agitation est parfois violente. Cependant, certains sujets expérimentent une sensation de relaxation, voire de la somnolence. (Pierrot *et al.*, 2000 ; Van Amsterdam *et al.*, 2011).

### b) *Effets psychiques*

Les effets psychiques portent sur l'état psychologique de l'individu et sa personnalité. Un individu ayant une personnalité plus encline à l'imagination vivra une expérience plus forte qu'un autre. (Courtecuisse & Deveaux, 2004 ; Studerus, 2011)

Le sujet devient euphorique ou bien dysphorique. Dans ce cas, l'humeur oscille entre un état dépressif et euphorique. L'individu peut aussi expérimenter une joie intense ou une sensation agréable. Ces modifications d'humeur peuvent prendre l'aspect de rires

incontrôlables. (Courtecuisse & Deveaux, 2004 ; Studerus,2011)

Sur le plan sensoriel, un malaise général, des vertiges, des bourdonnements d'oreille, des tremblements, des engourdissements, des bâillements, une exagération des réflexes ostéo-tendineux.

L'expérience psychédélique inclut des modifications de perceptions. Des troubles de la sensibilité objective se manifestent par une hyperesthésie (exacerbation des sens), en particulier visuelle, auditive et tactile. La perception du temps et de l'espace est aussi perturbée. (Courtecuisse & Deveaux, 2004)

Les modifications de la perception visuelle restent l'élément le plus marquant de cette expérience. Les hallucinations décrites sont le plus souvent complexes, mais des hallucinations élémentaires sont aussi observées. Les hallucinations élémentaires mettent en œuvre des phosphènes de couleurs intenses et agréables par exemple, alors que les hallucinations complexes représentent des objets inanimés, des êtres vivants, des autoscopies internes ou externes où le sujet s'aperçoit lui-même de façon intérieure ou extérieure. Les objets semblent aussi bouger, leurs contours sont flous. Des visions en kaléidoscope ou en mosaïque sont possibles. (Pierrot *et al.*, 2000 ; Van Amsterdam *et al.*, 2011)

La déréalisation et la dépersonnalisation font partie de l'effet psychédélique. Alors que la déréalisation concerne le monde extérieur, la dépersonnalisation est un état psychoaffectif particulier, dans lequel le sujet perd le sentiment de sa propre réalité ou ressent son corps comme irréal. Des sensations de transformations corporelles peuvent avoir lieu lors de la dépersonnalisation, comme l'impression de dislocation, de détachement ou d'altération de la forme globale du corps. Cet aspect domine les phénomènes visuels 90 à 120 minutes après la prise de psilocybine. (Pierrot *et al.*, 2000 ; Courtecuisse & Deveaux, 2004 ; Studerus, 2011)

Une expérience mystique peut se manifester. Elle se traduit par un sentiment d'unité et d'interconnexion entre tous et son environnement, avec le monde, avec l'univers, ou avec tout ce qui existe. Elle est associée à un caractère sacré, une impression d'une transcendance du temps et de l'espace et une illumination dans laquelle le sujet croit que son expérience lui permet de découvrir une vérité objective sur la nature du réel. (Tyls *et al.*, 2014 ; McLean *et al.*, 2011 ; Griffiths *et al.*, 2017)

Il s'avère que la substance permet de développer une capacité accrue pour l'introspection, ce qui explique son utilisation chez certains artistes, écrivains ou philosophes pour arriver à un état de créativité ou de production supérieur. (Studerus *et al.*, 2011 ; Hautefeuille *et al.*, 2002).

### Effets négatifs

La survenue de « flash-back » (phénomènes de reviviscence imprévisibles) peut se manifester. Il s'agit d'un retour d'expériences hallucinogènes en l'absence de toute consommation. Ces phénomènes sont rares, pouvant parfois être observés chez les sujets ayant consommés fortement de la psilocybine dans un passé assez proche. Des dépressions nerveuses peuvent aussi résulter d'une consommation abusive au long cours. (Vollenweider *et al.*, 2001)

Le « bad trip » (mauvais voyage) se traduit par une réaction non contrôlée. Celle-ci est constituée d'une importante crise de panique durant laquelle le sujet devient extrêmement anxieux. Il est angoissé, désorienté avec un sentiment de mal-être très fort. Une personne en « Bad trip » est dans un état très proche de la schizophrénie ; c'est dans ces épisodes psychotiques que surviennent les accidents. (Van Amsterdam *et al.*, 2011)

Le consommateur peut s'auto-infliger des blessures importantes, il peut tenter de se suicider. Ces actes résultent d'une volonté du sujet à se sortir de cet état de souffrance mentale, par tous les moyens possibles (Heim, 1978 ; Van Amsterdam *et al.*, 2011).

Le « bad trip » peut arriver à n'importe quel consommateur.

De nombreux autres effets neurologiques néfastes peuvent survenir au long terme, après une consommation de psilocybine régulière. Il s'agit du développement de pathologies mentales avec la survenue possible de crises de panique répétées pouvant conduire à la schizophrénie. Une seule expérience de « bad trip » à dose assez élevée peut conduire la victime à développer les signes de la schizophrénie (Vollenweider *et al.*, 2001).

Des cas de paranoïa, de déconnexion avec le monde réel ou de dépersonnalisation sont mentionnés. (Van Amsterdam *et al.*, 2011)

## 6. Le syndrome narcotinique (ou psilocybie)

Le délai d'action est de 30 à 60 minutes après ingestion.

### Symptomatologie :

Les effets peuvent durer entre 3 à 6 heures.

Une sensation de vertige, de faiblesse, des nausées, une gêne intestinale, des douleurs musculaires, une tétanie apparaissent. Ensuite des troubles visuels apparaissent. Il y a hyperesthésie visuelle, auditive et tactile, des larmes, des sueurs et un flush facial. La concentration et l'attention diminuent. Le consommateur éprouve des sentiments d'irréalité et de dépersonnalisation ; ses rêves et ses discours deviennent incoordonnés. Les troubles visuels augmentent et prennent l'aspect de dessins et formes colorés, surtout lorsque les yeux sont fermés. Une euphorie et une distorsion du temps et de l'espace s'observent.

Ces effets s'estompent entre 4 et 12 heures après l'intoxication.

Une fois l'effet psychédélique terminé, le sujet est en mesure de le critiquer, à la différence des psychoses comme la schizophrénie où la personne malade ne critique pas son délire (Courtecuisse & Deveaux, 2004). Pendant l'effet des hallucinations produites sous psilocybine, l'utilisateur garde une certaine lucidité et fait généralement des efforts pour garder le contrôle des hallucinations, ce qui les différencie des hallucinations psychotiques. (Postel, 2011)

Une autre problématique liée à l'ingestion de sporophores de *Psilocybe* est le surdosage, qui peut provoquer une hallucination dangereuse, surtout lorsque cette ingestion est associée à une polymédication, comme avec les IMAO (Inhibiteur de la monoamine oxydase) et aussi le LSD. Une surconsommation peut entraîner un risque cardiovasculaire pouvant aller jusqu'à l'IDM (Infarctus du myocarde), le développement d'une schizophrénie (vu précédemment).

Les traitements sont symptomatiques : le repos en ambiance calme, la présence d'une personne capable de rassurer la victime, permettent de mettre fin au « Bad trip »

(Johnson *et al.*, 2008). Les benzodiazépines seront administrées pour de fortes hallucinations. Une prise en charge psychiatrique peut-être envisagée en cas de schizophrénie ou une hospitalisation, pour d'autres signes de gravité.

### **III. Perspectives thérapeutiques**

#### **A. Généralités et histoire**

Dans les années 50, les molécules psychédéliques (comme le LSD et la psilocybine) n'étaient pas classées comme stupéfiants. Ces substances pouvaient donc faire librement l'objet d'études et de travaux scientifiques.

##### **1. Exemple de recherche menée dans les années 60**

Ainsi en 1960, Leary (docteur en psychologie de l'Université de Berkeley et maître de conférence à Harvard depuis 1959) et Alpert (docteur en psychologie de l'Université de Stanford et professeur assistant depuis 1953 à Harvard) vont mener des investigations concernant les substances psychédéliques sur l'Homme.

Leary lance avec Alpert un projet d'étude concernant la psilocybine sur le campus : « *The Harvard Psilocybin Project* ». Leary et Alpert ont cherché à déterminer les effets de la molécule sur l'esprit humain en l'administrant à des sujets bénévoles et informés. Les sujets devaient décrire en temps réel leur expérience psychédélique pendant que Leary et Alpert assistaient à celle-ci en notant les résultats.

En 1962, Pahnke psychiatre américain (dont les maitres de thèse étaient Leary et Alpert) mena une expérience sur deux groupes de dix sujets (étudiants), appartenant au « *Harvard project* ». En double-aveugle, 10 étudiants reçurent de la psilocybine (30

mg) et 10 étudiants un placebo. Il démontra ainsi que la psilocybine pouvait induire une expérience mystique, mais également que les sujets ayant reçu cette intervention avaient connu une redynamisation de leur vie spirituelle et sociale à six mois. Neuf sur dix dans le « groupe psilocybine » ont déclaré des expériences mystiques alors que seulement un sur dix dans le « groupe placebo » a signalé cet effet (Pahnke *et al.*, 1963).

Timothy Leary, fut une figure majeure du psychédélisme dans les années 60. Lui et son équipe menèrent également le « *Concord Prison Experiment* », étude dans laquelle une psychothérapie assistée par psilocybine devait diminuer le taux de récidive chez des personnes incarcérées.(Doblin *et al.*, 1998)

L'absence fréquente de groupe contrôle ou de randomisation et les consommations personnelles de psychédéliques par Leary et Alpert suscitèrent l'inquiétude de leurs collègues, ce qui mena à l'arrêt du projet ainsi qu'à leur renvoi de Harvard. (site internet 20)

Après son doctorat, Pahnke rejoignit l'équipe du centre de recherche psychiatrique du Maryland aux USA. Il est nommé directeur d'un projet portant sur des patients cancéreux en phase terminale ainsi que sur des personnes souffrant d'alcoolisme. Avec ses collaborateurs, ils vont mettre en place des séances de thérapie sur ces patients en leur administrant des psychédéliques et notamment du LSD. Une autre équipe fut pionnière dans la recherche sur les psychédéliques en situation palliative en étudiant l'efficacité du LSD dans la douleur provoquée par des maladies sévères. (Kast *et al.*, 1964). En plus de démontrer une efficacité antalgique, ils observèrent une amélioration du bien-être et de la réactivité à l'environnement. Plusieurs personnalités (Aldous Huxley, Timothy Leary) demandèrent ainsi l'administration de LSD à l'approche de leur mort dans un contexte de cancer. En 1971, Pahnke décède dans un accident de plongée ; ceci marquera la fin progressive du projet. (Pahnke *et al.*, 1966)

Rapidement, la communauté scientifique « classique » a alerté les autorités des dangers potentiels des molécules psychédéliques, comme le LSD et la psilocybine.

Les agences nationales de sécurité sanitaire ont alors réglementé les hallucinogènes. Ces molécules changent de statut au regard de la législation et deviennent interdites puis classées en tant que stupéfiant. Plus aucune recherche scientifique officielle ne sera déclarée et ne pourra donc être officiellement menée.

En 1968, la FDA (Food And Drug Administration) interdisait toute recherche humaine avec les psychédéliques et, en 1970, le « *Controlled Substances Act* » finissait de prohiber toute forme de consommation des psychédéliques. Une législation identique se répandit dans le monde occidental, principalement par le biais de l'ONU. Il est à noter que l'interdiction d'utilisation des psychédéliques est la conséquence d'une utilisation récréative massive par un milieu prônant la contre-culture de la société de consommation, et non celle d'un manque d'efficacité thérapeutique de ces produits ou pour des effets indésirables dangereux lors de leurs utilisations médicales. A l'époque les travaux sur les effets thérapeutiques en cours étaient même plutôt prometteurs, mais « dérangeants »...

## **2. Renouveaux des psychédéliques**

Enfin en 1992, la FDA permit la reprise de la recherche sur les psychédéliques avec des sujets humains. Il faut mettre en avant le rôle important du Dr Rick Strassman qui a obtenu, après un parcours labyrinthique avec la FDA, l'autorisation d'étudier la DMT chez l'être humain. (Chambon, 2009)

Après cette longue période de stagnation, de nouvelles recherches sur les psychédéliques ont été entreprises dans les années 2000. Les études actuelles sont

le plus souvent financées par des associations à but non lucratif tel que : le MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) (site internet 21), le Heffter Research Institute et la Fondation Beckley.

Le laboratoire Compass Pathways est aussi très impliqué dans le renouveau des thérapies psychédéliques. (site internet 22)

En 2018, suite au renouveau des publications médicales sur la psilocybine, la FDA a accordé à cette molécule le statut de « breakthrough therapy » (thérapie révolutionnaire) et permet de nouveau la recherche sur le sujet pour les patients souffrant notamment de dépression résistante. (site internet 23)

### **3. Les psychothérapies**

Plusieurs études ont décrit le potentiel psychothérapeutique de la psilocybine. Dans un contexte médical, la prise de psychédéliques est souvent associée à une psychothérapie.

Deux types de thérapies ont été développés : (Tableau 3)

La thérapie psycholytique – cette thérapie associe une dose faible ou moyenne de psychédélique, administrée régulièrement sur une période donnée, à une thérapie psychanalytique traditionnelle. La psilocybine facilite alors la thérapie conventionnelle « psychanalyse traditionnelle ».

La thérapie psychédélique – dans cette méthode, initiée par Osmond et Hoffer, le psychédélique est administré seul à dose plus forte, une seule fois ou en un petit nombre de sessions, parfois selon un schéma de doses croissantes. Le but est d'induire une expérience mystique qui opérera des changements psychologiques et comportementaux profonds. Ce protocole est le plus utilisé dans les études. (Bogenschutz, 2013)

	Thérapie psycholytique	Thérapie psychédélique
Dosage	Faible (30-200 µg de LSD)	Fort (200-1500 µg de LSD)
Effets psychologiques	Images symboliques, régression, phénomène de transfert	Expérience magico-mystique, expérience d'harmonie et de joie extatique
Mécanisme d'action	Activation et approfondissement du processus psychanalytique	Parallèle aux expériences mystico-religieuses
Nombre de sessions	Nombreuses sessions	Une seule et unique expérience (expérience pic)
Cadre	Discussion analytique de l'expérience en sessions individuelles et collectives	Environnement et musique soigneusement choisis. Pas de discussion détaillée de l'expérience
Intégration dans la vie réelle	Comparaison avec la réalité, tentative d'adapter l'expérience dans la vie courante	Adaptation à la réalité non souhaitée mais plutôt résidus de l'expérience psychédélique dans la vie courante
Indications	Indications classiques en psychothérapie: troubles névrotiques ou psychosomatiques. Egalement psychopathies, perversion sexuelle	Alcoolisme, toxicomanie, anxiété, dépression chez les personnes en fin de vie

Tableau 3 : Comparatif entre la thérapie psycholytique et la thérapie psychédélique. (Majic *et al.*, 2015)

La plupart des psychothérapeutes et chercheurs en psychiatrie ayant pratiqué une psychothérapie assistée par la psilocybine souhaitaient activer les souvenirs et les conflits inconscients d'un individu et choisissaient des doses produisant cet effet.

Des facteurs non pharmacologiques ont été définis par Leary en 1963 comme adjuvants à l'efficacité du psychédélique : les *set* and *setting*. Le « *set* » correspond aux caractéristiques du sujet (personnalité, état d'esprit actuel, préparation...) et le « *setting* » correspond aux caractéristiques de l'environnement (physique, social et culturel), modifiables ou non. (Leary *et al.*, 1963)

Les sujets les plus jeunes sont plus susceptibles de manifester des réactions désagréables ou anxieuses, et les sujets les plus âgés des expériences mystiques.

Au niveau de la personnalité, des études rapportent que les sujets les plus cartésiens seraient plus résistants et que les sujets plus extravertis et optimistes y seraient plus sensibles ; par ailleurs, le trait d'absorption (ouverture aux expériences cognitives, perceptives et imaginaires) augmenterait l'intensité de nombreuses dimensions de l'expérience. (Studerus, 2012)

L'humeur actuelle semble plus importante que la personnalité. Ainsi, une activité marquée et l'absence de souffrance psychologique le mois précédant la prise d'une substance psychédélique sont prédictifs d'une expérience plaisante ou mystique, alors qu'une excitabilité émotionnelle importante au moment de la prise est associée à des expériences plus déplaisantes. (Studerus, 2012)

Dans le « *setting* », l'environnement peut influencer l'humeur et les attentes et est facilement modifiable. Le déroulement de la séance devrait s'effectuer dans un endroit chaleureux, où le décor, la température, les odeurs et les bruits parasites sont contrôlés, afin d'apporter un plus grand confort et d'éviter la surprise (Figure 18). (Johnson *et al.*, 2008)

La présence de personnel permet d'installer une confiance ; il est recommandé d'employer des personnes de chaque sexe, ayant un comportement plus amical qu'investigateur et impersonnel. Un lien de confiance antérieur devrait être établi. (Johnson *et al.*, 2008)

Des stimuli comme la musique peuvent modifier les émotions ainsi que l'imagerie mentale, en particulier avec un contenu autobiographique. (Kaelen, 2016)

#### **4. Déroulement d'une psychothérapie**

A Baltimore, le Dr Griffiths, psycho-pharmacologue et professeur de biologie du comportement à l'université de médecine Johns Hopkins, a été le premier à reprendre les expérimentations sur les molécules extraites des champignons hallucinogènes.

Les travaux initiaux qu'il a entrepris avec ses collègues s'apparentaient à une simple étude purement pharmacologique, visant à caractériser les effets de la psilocybine en utilisant les mêmes méthodes expérimentales applicables à toutes les molécules depuis des années. Cependant, l'équipe de recherche a ajouté une partie supplémentaire aux travaux, en lien avec l'intérêt pour la spiritualité de Griffiths. (site internet 24)

Griffiths et son équipe vont donc reprendre la suite des travaux de Leary et Alpert, dans des conditions plus rigoureuses.

Griffiths se base sur un premier postulat indiquant que l'usage de plantes psychoactives a toujours conduit l'Homme à vivre l'expérience mystique et que cette pratique semblerait être à la base du fondement des grandes religions et cultures. Il va mener la première démonstration scientifique en cinquante ans, ainsi que la plus rigoureuse jamais réalisée concernant la production d'états mystiques chez des sujets, le tout réalisé au laboratoire afin de prévenir le moindre risque. (site internet 25)

Initialement, l'équipe de Griffiths a recherché des sujets en bonne santé, attirés par le mysticisme, les expériences « magico-religieuse » et la méditation. Ils ont lancé une campagne de recrutement de bénévoles dans la presse locale, ciblée sur ce genre de personnes car ils pensaient que ces sujets seraient plus aptes à vivre et à décrire l'expérience.



Figure 18 : Pièce utilisée lors des recherches actuelles sur les psychédéliques à l'hôpital John Hopkins. (Johnson *et al.*, 2008)

L'équipe de recherche a fait ce choix dans le but d'obtenir des résultats les plus significatifs possibles.

Le déroulement des séances s'effectue dans une chambre à l'apparence non médicalisée ; de la musique, des photos des proches des sujets et des guides spirituels sont présents pour accompagner le voyage.

Ensuite, les travaux ont été menés sur des sujets malades. Parmi ceux étudiés, Griffiths va faire vivre l'expérience hallucinogène à des patients cancéreux en phase terminale (pour reprendre les travaux de Pahnke) ou dépressifs. D'autres études également vont être menées.

De la psilocybine sera alors administrée à des patients pour traiter l'addiction au tabac, à l'alcool. Le tout dans un contexte et un cadre médical maîtrisé. (Griffiths *et al.*, 2006)

Devant les effets adverses, effets indésirables rencontrés lors des premières études

en recherche clinique, des recommandations d'utilisation des substances hallucinogènes, surtout pour les fortes doses, ont été mises au point.

## **B. Le potentiel thérapeutique de la psilocybine dans différents traitements**

Des études récentes ont évalué le potentiel thérapeutique de la psilocybine pour diverses affections, dont l'anxiété de fin de vie, les troubles obsessionnels compulsifs, le tabagisme et la dépendance à l'alcool, avec des résultats préliminaires prometteurs.

Nous présenterons ici, de façon succincte, ces diverses études réalisées en nous appuyant notamment sur le tableau ci-dessous :

Reference	No. of Patients/ Diagnostic	Study Design	Drug (mg/kg)	Main Findings
Moreno <i>et al.</i> [2006]	9 OCD	Double blind, randomized, dose escalation	Psilocybin 0.25–0.3	Reduction in YBOCS scores in all subjects during one or more sessions Reduction in VAS scores for overall OCD symptom severity
Grob <i>et al.</i> [2011]	12 Anxiety associated with advanced-stage cancer	Double blind, randomized, active placebo (niacin 250 mg)	Psilocybin 0.2	Reduction in STAI trait anxiety scores at 1 and 3-month follow up, and in BDI scores at 6-month follow up
Gasser <i>et al.</i> [2014]	12 Anxiety associated with life-threatening diseases	Double blind, randomized, active placebo (LSD 20 µg)	LSD $2.9 \times 10^{-3}$	Reduction in STAI state anxiety scores at 2-month follow up
Johnson <i>et al.</i> [2014]	15 Tobacco dependence	Open label	Psilocybin 0.29–0.43	Reduction in breath CO levels, urine cotinine, daily smoking (TLFB), withdrawal (WSWS), craving (QSU), and temptation to smoke (SASE), and increase in confidence to abstain (SASE) through the 6-month follow up
Bogenschutz <i>et al.</i> [2015]	10 Alcohol dependence	Open label	Psilocybin 0.3–0.4	Reduction in percent-drinking days (TLFB) at all follow up points (weeks 5–36) Reduction in drinking consequences (SIP) and craving (PACS), and improves in self-efficacy (AASE), motivation (SOCRATES 8A), and mood (POMS) at multiple time points (weeks 5–36)
Osório <i>et al.</i> [2015]	6 MDD	Open label	Ayahuasca 2.2 ml/kg <sup>1</sup>	Reduction in HAM-D, MADRS, and BPRS-AD scores between baseline and 1, 7 and 21 days after drug intake

AASE, Alcohol Abstinence Self-Efficacy Confidence score; BPRS-AD, Anxious–Depression subscale of the Brief Psychiatric Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; CO, carbon monoxide; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; LSD, lysergic acid diethylamide; MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; OCD, obsessive–compulsive disorder; PACS, Penn Alcohol Craving Scale; POMS, Profile of Mood States; QSU, Questionnaire on Smoking Urges; SASE, Smoking Abstinence Self-Efficacy scale; SIP, Short Inventory of Problems; SOCRATES 8A, Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale; STAI, State–Trait Anxiety Inventory; TLFB, Time–Line Follow–Back; VAS, Visual Analog Scales; WSWS, Wisconsin Smoking Withdrawal Scale; YBOCS, Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale.

<sup>1</sup>Orally administered as a decoction; alkaloid content 0.8 mg/ml DMT, 0.21 mg/ml harmine (no harmaline was detected).

Tableau 4 : Essais cliniques évaluant les effets anxiolytiques, antidépresseurs et anti-addictifs de l'ayahuasca, de la psilocybine et du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD). (site internet 27)

## 1. Anxiété de fin de vie et dépression liée au cancer

Une anxiété et une dépression cliniquement significatives sont courantes chez les patients atteints de cancer. Des recherches récentes suggèrent que la psilocybine joue un rôle dans le traitement de ces conséquences (anxiété et dépression) liées au cancer (Griffiths & Grob, 2010). Des antidépresseurs et parfois des benzodiazépines anxiolytiques sont utilisés pour traiter les états dépressifs et anxieux chez les patients en fin de vie bien que leur efficacité se montre limitée dans ces situations. Des psychanalyses peuvent également avoir des effets bénéfiques. Le potentiel anxiolytique des psychédéliques chez les personnes en fin de vie fut l'une des premières pistes thérapeutiques exploitées par les chercheurs. (Grof *et al.*, 1973 ; Pahnke *et al.*, 1969)

La mise en place de thérapies mentales basées sur la production d'expériences spirituelles présente des retombées positives durables. Ce traitement réduit cette angoisse existentielle et ce désespoir tout en améliorant la qualité de vie de ces individus. (Chambon, 2009)

### a) *Étude Grob*

Cette étude récente, qui prolonge donc les recherches des années 50-70, dont les résultats ont été publiés en 2011, démontre une réduction significative de l'anxiété à 1 et 3 mois après le traitement. Au niveau de la dépression (échelle de Beck) une amélioration de l'humeur devient significative à 6 mois. L'étude est effectuée en double aveugle avec placebo sur 12 patients souffrant d'un cancer avancé et souffrant d'anxiété associée. (Griffiths & Grob, 2010)

La psilocybine était administrée sous forme de gélules à 0,2 mg/kg, et comparée en cross-over à 250 mg de niacine, une vitamine provoquant des réactions physiologiques modérées et transitoires. Une élévation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique et systolique a été constatée, mais était transitoire

et n'a pas nécessité d'intervention médicale. L'expérience n'a pas induit de détresse psychologique majeure. Il n'y avait pas de différence significative entre psilocybine et placebo pendant les deux premières semaines. Comparés aux scores de base, la sous-échelle Trait du State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger *et al.*, 1970) montrait une amélioration significative de l'anxiété à 1 mois ( $t = 4,36$  ;  $p = 0,001$ ) et à 3 mois ( $t = 2,55$  ;  $p = 0,03$ ) et le Beck Depression Inventory (BDI) (Beck *et al.*, 1961) une amélioration significative à 6 mois. (Grob *et al.*, 2011 ; Reiche *et al.*, 2018). Grob rapporte qu'aucun patient n'a eu de réaction de type « Bad trip ».

### **b) Étude Gasser**

Une autre étude avec l'équipe Gasser *et al.* a été menée sur une cohorte de 12 patients mais avec une forte dose de LSD cette fois. (Gasser *et al.*, 2015)

L'étude de 2014 a comparé une dose active de 200 µg de LSD à une dose faible de 20 µg pour faciliter la psychothérapie de sujets présentant des maladies graves (cancers, maladies auto-immunes...) et souffrant d'anxiété. La psychothérapie consistait en 2 séances assistées par LSD de 8 heures et 6 séances d'intégration et d'approfondissement. Le profil de tolérance s'est révélé bon, sans effet indésirable sévère ni persistant. Les résultats montrèrent une amélioration significative des dimensions de trait ( $d = 1,1$  ;  $p = 0,033$ ) et d'état ( $d = 1,2$  ;  $p = 0,021$ ) du STAI, avec des tailles d'effet élevées. Cet effet se maintenait à 12 mois. (Gasser *et al.*, 2014).

D'après les réponses des patients, 77,8 % déclaraient se sentir moins anxieux et avoir moins d'appréhension vis-à-vis de la mort et 66,7 % percevaient une amélioration de leur qualité de vie. La plupart des sujets rapportait des changements positifs dans leur personnalité, comme par exemple une ouverture d'esprit accrue et un état de conscience élargie. Les sujets se sentaient plus relâchés, plus en accord avec eux-mêmes et avec les autres. Aucun effet indésirable notoire n'a été signalé chez les sujets. (Gasser *et al.*, 2015)

### c) Étude Griffiths

Griffiths *et al.* ont mené une étude avec la psilocybine sur une cohorte de 51 patients. Ils ont comparé une haute dose de psilocybine (30 mg pour 3 participants, 22 mg pour les suivants) à une dose faible (3 mg, ramenée à 1 mg, ne provoquant pas d'effets psychodysléptiques) chez des patients présentant un trouble anxieux et/ou dépressif dans le cadre d'un cancer avancé. (Griffiths *et al.*, 2016)

Les mesures d'anxiété et de dépression retrouvaient toutes une amélioration significative ( $p < 0,001$ ) entre la ligne de base et l'évaluation à 6 mois, avec des tailles d'effet modérées à élevées allant jusqu'à  $d = 2,98$  pour la HAM-D. Plus spécifiquement, on retrouvait 92 % de réponse antidépressive à 5 semaines, contre 32 % pour la faible dose, et 76 % contre 24 % pour la réponse anxiolytique. Cet effet se maintenait à 6 mois après la forte dose avec 79 % de réponse antidépressive (dont 71 % de rémission) et 76 % de réponse anxiolytique (dont 63 % de rémission).

Également une forte corrélation entre la survenue d'expérience mystique et les changements positifs dans l'humeur a été relevée.

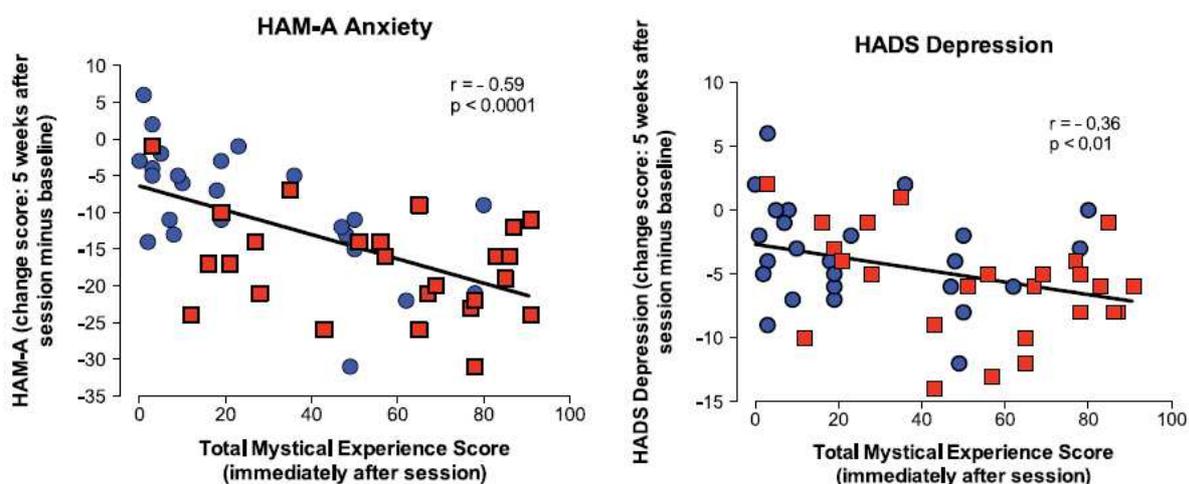


Figure 19 : Relation entre le score Mystical Experience et le niveau d'anxiété et de dépression

Les résultats ont donc montré chez les patients traités à la psilocybine, une diminution de l'anxiété et des états dépressifs avec une amélioration de la qualité de vie des malades, présentant plus d'optimisme et moins d'appréhension vis-à-vis de la mort et un sentiment de bien-être, de satisfaction, d'épanouissement dans la vie. (Griffiths *et al.*, 2016 ; Reiche *et al.*, 2018)

#### **d) Étude Ross**

L'équipe de Ross *et al.*, dans cet essai croisé en double aveugle et contrôlé par placebo, concerne 29 patients souffrant d'anxiété et de dépression liées au cancer ; ils ont été traités avec une dose unique de psilocybine (0,3 mg / kg) ou de niacine (250mg), tous deux en association avec une psychothérapie.(Ross *et al.*, 2016). Les résultats principaux, évalués avant le cross-over, étaient similaires à ceux des études précédentes, avec un effet significatif du premier jour jusqu'à sept semaines sur les échelles de dépression et d'anxiété. Enfin, les scores au MEQ (mystical experience questionnaire) prédisaient également la réponse. Au suivi des six mois et demi, la psilocybine était associée à des effets anxiolytiques et antidépresseurs persistants (environ 60 à 80 % des participants observaient une réduction cliniquement significative de la dépression ou de l'anxiété). Les patients déclaraient se sentir moins démoralisés et ressentir un état de bien-être ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. L'apparition d'une expérience mystique semblerait être grandement profitable pour l'obtention des effets bénéfiques (Ross *et al.*, 2016)

## **2. Dépression**

Elle peut se présenter comme une succession d'épisodes dépressifs caractérisés par de nombreux symptômes tels que : une tristesse pathologique, une perte de plaisir

mais également des symptômes cognitifs ayant des répercussions sur le plan socioprofessionnel. Il peut en résulter un suicide (10-20 %) des patients. Des centaines de millions de personnes à travers le monde en sont touchées. On estime à 20 % la proportion de personnes ne répondant pas aux traitements habituels pour lutter contre la dépression.

Une étude de l'Imperial collège de Londres a montré que les patients souffrant de dépression qui prenaient de la psilocybine dans un environnement clinique contrôlé ont vu leurs symptômes s'atténuer des semaines après le traitement.

L'équipe, au Royaume-Uni, pense que le composé réinitialise les circuits cérébraux des participants.

#### **a) Étude Carhart-Harris**

Dans cette première étude, 12 patients avec un trouble de l'humeur d'intensité moyenne à sévère, résistants aux traitements, reçoivent 2 doses orales de psilocybine à 7 jours d'intervalle : 10 mg puis 25 mg.

Ils sont évalués avec l'échelle QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report).

Les résultats montrent une diminution du score QIDS à une semaine de - 11,8 avec IC 95 % (- 9,15 - - 14,35)  $p = 0,002$ , et à trois mois : - 9,2 IC 95 % (- 5,69 - - 12,71)  $p = 0,003$ . (Carhart-Harris, 2016).

Selon les critères évaluant une rémission (score  $\leq 9$  sur l'échelle BDI), 8 des 12 patients soit 67 % étaient en complète rémission après une semaine et 7 patients, soit 58 % percevaient encore des effets positifs (réduction d'au moins 50 % du score BDI par rapport au score de base) à 3 mois de suivi ; 5 patients soit 42 % étaient même toujours en totale rémission. Il a été aussi noté une amélioration dans les états anxieux (diminution significative du score STAI-T) et vis-à-vis de l'anhédonie. La psilocybine a

bien été tolérée chez tous les patients et aucun effet indésirable notable n'a été relevé. (Carhart-Harris, 2016)

Une seconde étude a recruté 20 patients dont les 12 de la première étude, suivis pendant 6 mois. Le traitement antidépresseur était arrêté au moins deux semaines avant la première dose. La première dose de 10 mg permettait de s'assurer de la bonne tolérance du patient, avant l'administration de 25 mg de psilocybine *per os*. Cet essai a été conçu de manière ouverte et non-contrôlée.

La diminution du QIDS à 5 semaines était significative, - 9,2 points ; IC 95 % [- 11,8 - - 6,6] ;  $p < 0,001$  ;  $d = 2,3$ ). Cet effet significatif ( $p < 0,001$ ) était retrouvé de 1 semaine ( $d = 2,1$ ) à 6 mois ( $d = 1,6$ ) après l'administration. À 5 semaines, sur ces 20 sujets, 9 rencontraient les critères de réponse, et 4 les critères évaluant une rémission. Aucun patient n'a nécessité la réintroduction d'un traitement antidépresseur. Les mesures évaluant l'anxiété, l'anhédonie et le fonctionnement global étaient également améliorées. Les scores des autres échelles d'évaluation de la dépression sont superposables à ces résultats. (Carhart-Harris, 2018)

Dans un autre essai, les chercheurs décrivent les avantages signalés par les patients jusqu'à cinq semaines après le traitement et croient que le composé psychédélique peut effectivement réinitialiser (reset) l'activité des circuits cérébraux clés connus pour jouer un rôle dans la dépression.

Robin Carhart-Harris *et al.* ont utilisés des méthodes d'imagerie cérébrales dont l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour mesurer le débit sanguin cérébral et la connectivité fonctionnelle à l'état de repos dépendant du niveau d'oxygène dans le sang avant et après le traitement par la psilocybine pour la dépression résistante au traitement. Les données avant et après le traitement ont été recueillies auprès de 16 des 19 patients. (Carhart-Harris, 2017).

Une diminution des symptômes dépressifs a été observée chez les 19 patients 1 semaine après le traitement et 47 % répondaient aux critères de réponse à 5 semaines. Les analyses du cerveau entier ont révélé des diminutions post-traitement

du débit sanguin cérébral dans le cortex temporal, y compris l'amygdale connue pour être impliquée dans le traitement des réponses émotionnelles du stress et de la peur.

De façon plus approfondie, cette étude d'imagerie montre que l'augmentation de la connectivité fonctionnelle de repos entre les para-hippocampes bilatérales et le cortex pariétal inféro-latéral à J + 1 d'un traitement par psilocybine est un facteur prédictif de la bonne réponse à 5 semaines. La diminution de la connectivité fonctionnelle de repos entre les para-hippocampes bilatérales et le cortex pré frontal à J + 1 d'un traitement par psilocybine est un facteur prédictif de bonne réponse à 5 semaines (Carhart-Harris, 2017).

Une diminution de la circulation sanguine dans l'amygdale a été mise en corrélation avec des réductions de l'humeur dépressive. Des augmentations de la connectivité fonctionnelle de repos entre le cortex pré frontal ventro-médial et le cortex pariétal inféro-latéral du réseau mode par défaut (MPD) ont été les plus fortes chez les individus qui ont maintenu une réponse au traitement à 5 semaines. Une diminution de la connectivité fonctionnelle de repos entre les para-hippocampes bilatérales et le cortex pré frontal a été observée après le traitement, ce qui permettait également de prédire la réponse au traitement après 5 semaines (Carhart-Harris, 2017).

Les auteurs notent que si les premiers résultats du traitement expérimental sont intéressants, ils sont limités par la petite taille de l'échantillon ainsi que par l'absence d'un groupe témoin tel qu'un groupe placebo pour contraster directement avec les patients.

### 3. Algie vasculaire de la face

L'algie vasculaire de la face, est une forme aiguë de céphalée transitoire. Cette pathologie porte également le nom de « céphalées en grappe » ou de « maux de tête en cluster » (Cluster Headache) ou « céphalée de Horton » . Il s'agit d'une affection rare (prévalence de 0,1 %) à prédominance masculine. Les algies vasculaires de la face sont considérées comme les maux de tête les plus douloureux et invalidants pour le patient.

Cette maladie, épisodique ou chronique, évolue en crises. Il existe des périodes où les crises, paroxystiques, sont récurrentes. Des périodes de rémissions durant lesquelles les crises d'algie n'ont pas lieu sont aussi observées. Ces crises peuvent durer 2 à 8 semaines et se reproduisent une à deux fois par an. Les crises quotidiennes durent de 15 minutes à 3 heures et surviennent une à trois fois par jour. (Massiou, 1997)

Cette affection neuro-vasculaire provoque, chez les patients atteints, des douleurs extrêmement intenses d'un seul côté de la face par compression du nerf trijumeau. L'hypothalamus, qui régule le rythme circadien par le GABA et la mélatonine, serait impliqué dans ce phénomène. On peut observer par PET une sur-activation hypothalamique du même côté que les douleurs.

Les thérapies existantes traitent la crise (oxygénothérapie) ou le long terme, mais aucune ne permet une disparition des crises ou un allongement des périodes sans « cluster period » qui désigne les intervalles de temps où les crises se répètent. (Dodick *et al.*, 2000 ; May *et al.*, 1998) (site internet 26)

Les autres traitements actuellement utilisés ne sont pas spécifiques de l'AVF. Il s'agit de traitements employés dans les migraines classiques tels que le sumatriptan qui permettent d'interrompre les crises. Le vérapamil, le lithium et les corticostéroïdes sont

prescrits quant à eux en prophylaxie pour prévenir des crises. (Massiou, 1997)

Des recherches ont prouvé que la psilocybine, pouvait être une solution thérapeutique efficace contre ces crises de migraines incurables. Ces travaux ont bien évidemment été menés en conditions contrôlées.

En 2006, Sewell *et al.* ont mené une étude sur une cohorte de 53 patients atteints d'algie vasculaire de la face consommant soit de la psilocybine, soit du LSD. Les résultats ont montré que la psilocybine permettait de mettre fin aux crises aiguës dans 85 % des cas. Elle permettait également d'écourter les accès dans 52 % des cas. Quant au LSD, les accès étaient raccourcis dans 88 % des cas.

La consommation d'hallucinogènes permettrait également d'allonger les périodes de rémission. Sur les 19 patients ayant consommé de la psilocybine, 18 témoignent d'un soulagement avec la substance et déclarent avoir eu une longue période sans poussées. Résultats identiques pour le LSD, où 4 sujets sur 5 déclaraient avoir vu leurs périodes de rémission s'allonger. Les résultats sont très intéressants dans la mesure où il n'existe pas de traitement actuel capable de mettre fin aux accès. (Sewell, 2006)

D'autre part, une seule dose de LSD et pas plus de trois pour la psilocybine sont nécessaires pour étendre la période de rémission alors que les médicaments actuellement employés doivent être pris quotidiennement. De plus, les doses utilisées ne nécessitent pas de recourir à de fortes concentrations pour en tirer un bénéfice, ce qui limite les risques.

Ils concluent sur le fait que la psilocybine serait la seule substance capable d'arrêter une période de crise. Cependant, cette étude doit être considérée comme préliminaire. Elle a certainement surestimé le potentiel thérapeutique de cette molécule. En effet, l'étude n'a pas été effectuée en double aveugle, en comparant la psilocybine avec un placebo.

Une autre étude plus récente sur une cohorte de 496 patients semblait confirmer cette hypothèse. Il semblerait donc que LSD et la psilocybine arrêtent les périodes de crises et permettent d'allonger les périodes de rémission. (Schindler & Sewell, 2015).

Une étude ouverte a été menée avec un dérivé du LSD dépourvu d'activité hallucinogène, le 2-bromo-lysergic acid diethylamide (BOL). Leur objectif était de voir s'ils obtenaient une amélioration similaire avec une molécule proche des psychédéliques mais non-hallucinogène. Sur une cohorte de 5 patients, trois d'entre eux étaient en rémission, un a eu une réduction significative de la fréquence de ses crises, et pour le dernier, la fréquence de ses crises était réduite de 30 %. (McGeeney, 2012 ; Karst, 2010)

#### **4. Les troubles obsessionnels compulsifs**

Les TOC sont des troubles anxieux caractérisés par la survenue d'une forte angoisse, d'une appréhension, d'une peur conduisant le patient à avoir des comportements répétitifs visant à réduire cette inquiétude. Différents symptômes peuvent apparaître comme un nettoyage excessif, des vérifications répétées. Cela peut se traduire par des rituels nerveux incontrôlables. Ces troubles impactent fortement la vie des malades et engendrent une perte de temps importante ainsi qu'une grande souffrance. Ces symptômes peuvent rendre « fou » les sujets et les conduire à de graves problèmes socio-professionnels (Stewart *et al.*, 2007).

Les traitements de référence sont les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), la clomipramine et les psychothérapies comportementales. Ces traitements sont utilisés seuls ou en association. Ils n'ont pas

une efficacité optimale puisque seuls 30 à 50 % des symptômes sont réduits. (Greist, 1995 ; Moreno, 2006). On estime à 40 à 60 % la proportion des patients souffrant de TOC ne répondant pas aux traitements classiques. (Goodman, 1999)

Pour mesurer la sévérité et l'intensité des TOC, l'échelle d'obsession- compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS : Yale Brown Obsessive Compulsive Scale) a été utilisée, reprenant plusieurs signes avec leurs fréquences d'apparition, leurs durées (Goodman *et al.*, 1989).

Dans une étude en 2006, Moreno et ses collègues ont mené une enquête dose-réponse randomisée en double aveugle sur la psilocybine chez neuf participants atteints de TOC non- répondeurs aux antidépresseurs. Des doses croissantes de 100, 200 et 300 µg/kg espacées d'une semaine étaient administrées de manière progressive, sans psychothérapie, avec une dose très faible de 25 µg/kg devant servir de comparateur (placebo actif).

Les résultats ont montré une diminution significative des symptômes chez tous les patients à des degrés variables selon l'échelle Y-BOCS (Moreno, 2006) pour chacune de ces doses, autant dans les dimensions d'obsession que de compulsion. Il n'y avait pas de relation entre la dose et cette efficacité. L'intensité de l'expérience hallucinatoire, mesurée par la HRS (Hallucinogen Rating Scale), était liée à la dose, mais n'expliquait pas l'amélioration symptomatique. Deux sujets ont rapporté des résultats durables et un sujet était en rémission à 6 mois. (Goodman *et al.*, 1989).

Ainsi, la psilocybine, utilisée de manière contrôlée et à faible dose s'avère être une excellente solution thérapeutique pour les patients souffrant de TOC. Ceci est possible grâce aux propriétés pharmacologiques de la molécule. Comme vu précédemment, la psilocybine est agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Ceci provoque un effet inhibiteur au niveau du cortex orbito-frontal qui s'avère être une région du cerveau très sollicitée en cas de TOC.

## 5. Dépendance à l'alcool et au tabac

### a) *Addiction au tabac*

Une étude pilote récente de 2014 a testé l'usage de la psilocybine dans le sevrage tabagique. C'est une équipe américaine qui a publié cette étude de faisabilité ainsi que le suivi de cette population.

Dans l'étude en question, 15 patients dépendants au tabac, fumant au minimum 10 cigarettes par jour et ayant déjà rechuté après plusieurs tentatives de sevrage étaient inclus dans un programme de 15 semaines. (Johnson & Griffiths, 2014)

Des séances de thérapie cognitive-comportementale (TCC) hebdomadaires étaient administrées, ainsi qu'une préparation lors des 4 premières semaines. Une première dose de 20 mg/70 kg était administrée à la cinquième semaine, sans psychothérapie durant cette séance. Une seconde dose de 30 mg/70 kg (ou 20 mg/70 kg si le sujet refusait une majoration de la dose) était administrée à la septième semaine, et une dernière dose optionnelle de 20 ou 30 mg/70 kg pouvait être administrée à la treizième semaine.

Lors de l'évaluation à 6 mois, 12 sujets (80 %) rapportaient une abstinence totale la semaine précédant l'évaluation, dont 11 (73 %) dès la première prise de psilocybine ( $p < 0,01$ ). Trois patients ont rechuté transitoirement (1, 4 et 48 cigarettes) et un patient a fumé 5 cigarettes par jour pendant 14 semaines. Ce dernier patient était le seul à avoir nécessité des substituts nicotiques. Les 3 patients ayant rechuté (après 4 à 22 jours d'abstinence) avaient significativement diminué leur consommation (14 vs 20 cigarettes/jour ;  $p = 0,03$ ).

Cette étude était globalement bien tolérée, avec 40 % des participants rapportant une angoisse modérée à sévère mais transitoire, 80 % des patients rapportant des céphalées modérées d'une durée moyenne de 6,2 heures, et une élévation modérée

et transitoire (1,5 à 2,5 heures après l'administration) des paramètres hémodynamiques. Aucune intervention médicale ou médicamenteuse n'a été nécessaire durant les séances assistées par psilocybine. Les participants suggéraient que les mécanismes ayant participé à leur arrêt du tabac étaient une plus grande projection vers l'avenir, un meilleur sentiment d'efficacité personnelle et une réévaluation des priorités.

Ces 15 participants ont pu être suivis pendant 12 mois, et 12 d'entre eux à plus long terme (de 16 à 57 mois, 30 mois en moyenne).

À 1 an, 67 % des sujets étaient abstinents ( $p < 0,01$ ), dont 53 % rapportaient une abstinence continue depuis la première prise de psilocybine. À long-terme, ces chiffres étaient respectivement de 60 ( $p < 0,01$ ) et 47 %. Treize sujets rapportaient cette expérience comme une des 5 expériences les plus significatives de leur vie. Ce sentiment ainsi que l'intensité de l'expérience mystique, évaluée par la MEQ (Mystical Experience Questionnaire), étaient tous deux corrélés négativement au niveau de nicotine urinaire ( $p < 0,05$ ). (Johnson, 2017)

Cette étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives, mais ces résultats suggèrent le potentiel thérapeutique de la psilocybine comme modèle de traitement de cessation de tabagisme.

#### **b) *Addiction à l'alcool***

La psilocybine est une molécule proche du LSD 25. Or, des études ont utilisé le LSD 25 dans cette indication, montrant une diminution de la consommation d'alcool pendant les six mois qui suivent la session. La psilocybine présente l'avantage d'avoir montré sa sécurité d'emploi dans le cadre de la recherche et elle possède une durée d'action plus courte. Dans le traitement des addictions, il a été supposé que la

psilocybine augmentait la spiritualité du sujet et stimulait sa motivation. (Tyls *et al.*, 2014 ; Bogenschutz, 2013)

Une étude pilote de 2015 mesurait l'efficacité d'une intervention psychosociale de 12 semaines assistée par la psilocybine chez 10 patients présentant une dépendance à l'alcool, avec au moins 2 jours de consommation excessive (Heavy Drinking Days) HDD, sur le dernier mois. (Bogenschutz, 2015)

L'intervention comportait 7 séances de thérapie motivationnelle, 3 séances de préparation et 2 séances de débriefing. La psilocybine était administrée à 4 et 8 semaines, à des doses élevées (0,3 et 0,4 mg/kg), en présence de thérapeutes assurant un simple soutien. Dès la première prise, la proportion de DD (Drinking Days, jours de consommation) et de HDD a diminué significativement ( $p < 0,01$ ), et ce jusqu'à 36 semaines ( $p < 0,01$ ), avec des tailles d'effet élevées ( $d > 1$ ). Le critère principal retrouvait une diminution significative de 25 % des jours de HDD à 5-12 semaines ( $p = 0,008$ ). Les scores de craving (désirs ,envies), d'efficacité personnelle, de problèmes sociaux et médicaux liés à l'alcool et de motivation étaient significativement améliorés. L'intervention était bien tolérée.

Enfin, la qualité de l'expérience psychédélique aigüe, mesurée par la HRS, le 5D-ASC (5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale) et le MEQ, était corrélée à la diminution de la consommation d'alcool et des cravings. (Bogenschutz, 2015)

## **Conclusion**

Le genre *Psilocybe*, en plus de la sérotonine présente dans celui-ci, synthétise des métabolites secondaires à caractère psychodysléptique : la psilocine et sa prodrogue, la psilocybine.

Dans le corps humain, la psilocybine est métabolisée en psilocine, responsable des effets des champignons hallucinogènes . Elle induit entre autres des hallucinations à prédominance visuelle colorée et des modifications de l'humeur et de la pensée à court terme et à long terme.

Grace à ses propriétés hallucinogènes, la psilocybine fait l'objet d'études chimiques et pharmacologiques, menées en parallèle et par analogie avec les travaux sur le LSD, afin de comprendre les effets, d'en déterminer les mécanismes et ainsi de maîtriser la molécule pour en tirer un bénéfice. Le fruit de la recherche permet actuellement, d'utiliser la psilocybine dans un but médical, et à dose pharmacologique pour traiter notamment les troubles obsessionnels du comportement, les migraines, l'anxiété et la souffrance psychologique liées à la phase finale d'un cancer. Les effets à long terme sont l'apanage des scientifiques qui cherchent chez les hallucinogènes de nouveaux anxiolytiques et antidépresseurs notamment pour les personnes en fin de vie.

Cliniquement, les études vont dans le sens d'une efficacité thérapeutique dans la dépression, à condition de médicaliser et d'encadrer les prises. Même non accompagnée de psychothérapie, les psychédéliques auraient tendances à induire des mouvements psychiques positifs lorsque la prise est bien encadrée médicalement ou religieusement.

D'autres perspectives thérapeutiques basé sur des molécules possédant des propriétés hallucinogènes sont à l'étude, notamment celles retrouvées dans des lianes grimpantes : l'ayahuasca, la scopolamine issue du genre *datura*, l'ibogaïne extraite de l'iboga ; la mescaline provenant du peyotl, petit cactus qui contient des alcaloïdes. Tous psychotropes et hallucinogènes, ils sont une source pour de potentielles psychothérapies aujourd'hui et demain.

## Illustrations

Les figures :

Figure 1 : Cycle de reproduction chez les Basidiomycètes

Figure 2 : *Psilocybe semilanceata*

Figure 3 : *Psilocybe mexicana*

Figure 4 : *Psilocybe cyanescens*

Figure 5 : *Psilocybe cubensis*

Figure 6 : *Panaeolus cyanescens*

Figure 7 : Noyau indole

Figure 8 : Structure moléculaire de la tryptamine

Figure 9 : Structure moléculaire de la psilocybine

Figure 10 : Structure moléculaire de la psilocine

Figure 11 : Structure moléculaire de la baeocystine

Figure 12 : Structure moléculaire de la Norbaeocystine

Figure 13 : Biosynthèse de la psilocybine dans le champignon et métabolisme chez l'homme.

Figure 14 : Les différentes régions du cerveau

Figure 15 : Structure moléculaire de la sérotonine

Figure 16 : Voies de transmissions sérotoninergiques cérébrales

Figure 17 : Structure moléculaire du LSD

Figure 18 : Pièce utilisée lors des recherches actuelles sur les psychédéliques à l'hôpital John Hopkins. (Johnson *et al.*, 2008)

Figure 19 : Relation entre le score Mystical Experience et le niveau d'anxiété et de dépression

Les tableaux :

Tableau 1 : table générale de présentation des « champignons » (Courtecuisse, 2011)

Tableau 2 : Division et suffixes du règne fongique.

<http://www.amfb.eu/Myco/Mycobiologie/Generalites/generalites2.html>

Tableau 3 : Comparatif entre la thérapie psycholitique et la thérapie psychédélique. (Majic *et al.*, 2015)

Tableau 4 : Essais cliniques évaluant les effets anxiolytiques, antidépresseurs et anti-addictifs de l'ayahuasca, de la psilocybine et du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2045125316638008>

Les sites internet :

Site internet 1 : <http://www.amfb.eu/Myco/Mycobiologie/Generalites/generalites2.html>

Site internet 2 : <http://jontrot.free.fr/>

Site internet 3 : <https://www.mycodb.fr/>

Site internet 4 : <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Psilocybe.mexicana.jpg>

Site internet 5 : <https://www.mycodb.fr/>

Site internet 6 :

[https://mushroomobserver.org/observer/observation\\_search?pattern=stropharia](https://mushroomobserver.org/observer/observation_search?pattern=stropharia)

Site internet 7

<https://mushroomobserver.nyc3.digitaloceanspaces.com/orig/303381.jpg>

Site internet 8 : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Alcalo%C3%AFde\\_indolique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Alcalo%C3%AFde_indolique)

Site internet 9 : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Tryptamine>

Site internet 10 :

[http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugprofiles/hallucinogenic-mushrooms\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugprofiles/hallucinogenic-mushrooms_en)

Site internet 11 :

[http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugprofiles/hallucinogenic-mushrooms\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugprofiles/hallucinogenic-mushrooms_en)

Site internet 12 :

[https://www.erowid.org/chemicals/psilocybin/psilocybin\\_chemistry.shtml](https://www.erowid.org/chemicals/psilocybin/psilocybin_chemistry.shtml)

Site internet 13 : <https://psychedelicreview.com/compound/baeocystin/>

Site internet 14 : <https://psychedelicreview.com/compoundcategory/tryptamines/>

Site internet 15 : <http://supertp.e-monsite.com/pages/i-la-memoire-un-universmysterieux/b-la-structure-du-cerveau.html>

Site internet 16 : <https://psychedelicreview.com/compoundcategory/tryptamines/>

Site internet 17 :

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serotonin\\_\(Illustration\).png?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serotonin_(Illustration).png?uselang=fr)

Site internet 18 : [http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugprofiles/lsd\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugprofiles/lsd_en)

Site internet 19 : <https://lsdefonce.fr/gd/1-.-L-h-action-des-drogues-sur-lecerveau.htm>

Site internet 20 : <https://psychology.fas.harvard.edu/people/timothy-leary>

Site internet 21 : : <https://maps.org/research>

Site internet 22 : <https://compasspathways.com/>

Site internet 23 : <https://www.medscape.com/viewarticle/904159>

Site internet 24 : <http://www.maps.org/news-letters/v20n1/v20n1-22to25.pdf>,

Site internet 25 :

[http://www.hopkinsmedicine.org/Press\\_releases/2006/GriffithspsilocybinQ](http://www.hopkinsmedicine.org/Press_releases/2006/GriffithspsilocybinQ)

Site internet 26 : <http://medecine.sante-dz.org/cours/neuro/algiface.htm>,

## **Bibliographie**

Aghajanian GK, Marek GJ (1999) Serotonin, via 5-HT<sub>2A</sub> receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Res* 825: 161-71

Barrett FS, Robbins H, Smooke D, Brown JL, Griffiths RR. (2017) Qualitative and Quantitative Features of Music Reported to Support Peak Mystical Experiences during Psychedelic Therapy Sessions. *Front Psychol.* 8: 1238

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. (1961) An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 4(6): 561-71.

Beug M, Bigwood J (1982) Psilocybin and psilocin levels in twenty species from seven genera of wild mushrooms in the Pacific Northwest, USA. *J Ethnopharmacol.* 5(3): 271-85

Boadle-Biber MC (1993) Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 60(1): 1–15.

Bogenschutz MP (2013) Studying the effects of classic hallucinogens in the treatment of alcoholism: rationale, methodology and current research with psilocybin *Current Drug Abuse Reviews* 6: 17-29

Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman

RJ. (2015) Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof- of-concept study. *J Psychopharmacol.* 29(3): 289-99.

Bouchet P., Guignard J.-L., Pouchus Y.F., Villard J. (2005) Les champignons, Mycologie fondamentale et appliquée, collection Abrégés 2ème éd., Masson, Paris

Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. (2017) Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet.* 56(12): 1543-54.

Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. (2018) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl).* 235(2): 399-408

Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. (2016) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 3(7): 619-27.

Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A et al (2012) Neural correlates of the psychedelics state as determined by fMRI studies with psilocybin *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109: 2138-2143

Carhart-Harris RL, Friston KJ. (2010) The default-mode, ego-functions and freeenergy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain J Neurol.* 133 (Pt 4): 1265-83.

Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. (2014) The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci.* 8: 20.

Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. (2017) Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 7(1): 13187.

Chambon O (2009) La médecine psychédélique-le pouvoir thérapeutique des hallucinogènes. Paris : Éditions Les Arènes.

Courtecuisse R, Duhem B (2011) Guide des champignons de France et d'Europe. 1752 espèces décrites et illustrées. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Delachaux et Niestlé. 544 p.

Cumft E (2008) Les champignons hallucinogènes. Th D Pharm, Lyon

Doblin R (1998) Dr. Leary's Concord Prison Experiment: a 34-year follow-up study. *J Psychoactive Drugs* 30(4): 419-26.

Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S (2000), Cluster headache. *Cephalalgia* 20: 787–803

Gallaher TK, Chen K, Shih JC (1993) Higher affinity of psilocin for human than rat 5-HT<sub>2</sub> receptor indicates binding site structure. *Med Chem Res* 3: 52-66.

Garraud P (1989) Les champignons à psilocybine. Th D Pharm, Clermont-Ferrand

Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. (2014) Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 202(7): 513.

Gasser P, Kirchner K, Passie T. (2015) LSD assisted psychotherapy for anxiety associated with a life threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol.* 29(1): 57-68.

Glennon RA, Titeler M, McKenney JD. (1984) Evidence for 5-HT<sub>2</sub> involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci.* 35(25): 2505–2511.

Goodman WK (1999) Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry.* 60 Suppl 18: 27-32.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. (1989) The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, Use, and Reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46(11): 1006-11.

Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC (1995) Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive compulsive disorder: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 52: 53-60.

Griffiths RR, Grob C (2010) Hallucinogens as medicine. *Scientific American*, 303: 76-79

Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. (2016) Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 30(12): 1181-97.

Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Maccann U, Jesse R (2011) Psilocybin occasioned mystical-type experiences : immediate and persisting dose-

related effects. *J. Psychopharmacol.* 218(4): 649-665

Griffiths RR, Richards W, McCann U, Jesse R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences have substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *J Psychopharmacol.* 187: 268–83

Grob CS (2005) Psilocybin research in advanced-stage cancer patients. *MAPS Bulletin* 15: 8

Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, Mackay CR, Halberstadt AL et al (2011) Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer *Arch Gen Psychiatry* 68(1): 71-78

Grof S (2000: 1980) LSD Psychotherapy. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies

Grof S, Goodman LE, Richards WA, Kurland AA (1973) LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Int Pharmacopsychiatry* 8: 129-44

Guzmán G, Allen JW, Gartz JA. (1998) Worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion. *Ann. Mus. Civ. Rovereto*

Halberstadt AL & Geyer MA (2011) Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamines hallucinogens *Neuropharmacology* 6(3)/ 364-381

Hannon J, Hoyer D. (2008) Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res.* 195: 198-214

Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bar T, Vollenweider FX (1997) Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv* 72: 175-84

Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Vollenweider FX (2002) Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J Pharm Biomed Anal* 30: 331-9

Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. (2004) Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)* 172(2): 145-56.

Hautefeuille M, Véléla D. (2002) Les drogues de synthèse. Que sais-je ? Paris : Presses Univ de France

Heim R (1978) Les champignons toxiques et hallucinogènes. 2<sup>ème</sup> éd., Boudée, Paris,

Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR (2014) Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* 28(11): 983-92.

Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR (2017) Long term follow up of psilocybin facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 43(1): 55-60

Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR (2008) Human hallucinogen research: guidelines for safety *J Psychopharmacol.* 22(6): 603-620

Kaelen M, Roseman L, Kahan J, Santos-Ribeiro A, Orban C, Lorenz R, et al. (2016)

LSD modulates music-induced imagery via changes in Para hippocampal connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 26(7): 1099-109.

Karst M, Halpem JH, Bernateck M, Passie T (2010) The non-hallucinogens 2- bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: An open non randomized case series. *Cephalalgia* 30(9): 1140-4

Kast EC, Collins VJ (1964) Study of Lysergic Acid Diethylamide as an Analgesic Agent. *Anesthesia & Analgesia* 43(3): 285.

Kolb B, Whishaw IQ (2008) Cerveau et comportement 2 ème éd., De Boeck universités, Bruxelles

Landry Y, Gies JP (2014) Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique 3<sup>ème</sup> éd., Dunod, Paris

Leary T, Litwin GH, Metzner R (1963) Reactions to psilocybin administered in a supportive environment. *Journal of Nervous and Mental Disease* 137(6): 561-73.

Lee HM, Roth BL (2012) Hallucinogen action on human brain revealed *PNAS* 109 (6): 1820-1821

Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. (2015) Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol.* 29(3): 241-53.

Massiou H. (1997) Algie vasculaire de la face. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 37(8): 1147-1147

May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiack RS, Goadsby BJ (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352(9124): 275–278.

McGeeney BE (2012) Hallucinogens and cannabinoids for headache. *Headache J head face pain* 52(s2): 94-97

McLean K, Johnson MW, Griffiths RR (2011) Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increase in the personality domain of openness *Journal of Pharmacology* 25(11): 1453-1461

Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. (2006) Safety tolerability and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 67(11): 1735-40.

Nichols CD, Sanders-Bush E (2004) Molecular genetic responses to lysergic acid diethylamide include transcriptional activation of MAP kinase phosphatase-1, C/EBP-beta and ILAD-1, a novel gene with homology to arrestins. *J Neurochem* 90: 576-84

Nichols DE (2004) Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics* 101(2): 131-181

O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobberlaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS (2013) 8034. Psilocin et 8035. Psilocybin in *The Merck index 15<sup>ème</sup> éd.*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2013, p. 1468

Pahnke WN (1963) *Drugs & Mysticism: An Analysis of the Relationship between Psychedelic Drugs and Mystical Consciousness* Divinity. Harvard University,

Pahnke WN, Kurland AA, Goodman LE, Richards WA. (1969) LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. *Curr Psychiatr Ther* 9: 144-52.

Pahnke WN, Richards WA (1966) Implications of LSD and Experimental Mysticism. *Journal of Religion and Health* 5: 175-208

Passie T (2005) A history of the use of psilocybin in psychotherapy. In: Metzner R (ed) *Sacred Mushroom of Visions: Teonanacatl*. Park Street Press, Rochester VT, pp 113-138

Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM (2002) The pharmacol of psilocybin. *Addiction Biol* 4(3): 57-64.

Pierrot M, Josse P, Raspiller MF, Goulmy M, Rambourg MO, Manel J et al (2000) Intoxication par champignons hallucinogènes *Annales de médecine interne* 151 (supplément B) : B16-B19

Postel J (2011) *Dictionnaire de la psychiatrie 2ème éd.*, Larousse, Paris

Preller KH, Razi A, Zeidman P, Stämpfli P, Friston KJ, Vollenweider FX (2019) Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. *PNAS* 116(7): 2743–2748.

Rasmussen K, Aghajanian GK. (1988) Potency of antipsychotics in reversing the effects of a hallucinogenic drug on locus coeruleus neurons correlates with 5-HT<sub>2</sub> binding affinity. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 1(2): 101-7.

Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Gasser P, Majic T. (2018) Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life threatening disease: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 81: 1-10.

Repke DB, Leslie DT, Guzman G (1977) Baeocystin in *Psilocybe*, *Conocybe* and *Panaeolus*. *Lloydia*, 40(6): 566-578

Richard D, Senon J, Valleur M (2004) Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris: Larousse

Roland JC, El Maarouf Bouteau H, Bouteau F (2008) Atlas de biologie végétale – Tome 1 – 7<sup>ème</sup> édition. Paris : Dunod. 152p

Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, 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. *J Psychopharmacol*. 30(12): 1165- 80.

Sanders-Bush E, Burris KD, Knoth K (1988) Lysergic acid diethylamide and 2, 5-dimethoxy-4- methylamphetamine are partial agonists at serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis. *J Pharmacol Exp Ther*. 246(3): 924–928.

Schindler EAD, Gottschalk Ch, Weil MJ, Shapiro RE, Sewell RA. (2015) Indoleamine Hallucinogens in cluster Headache: Results of the Cluster busters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs* 47(5): 372-81.

Schultes R, Hofmann A. (1979) Les plantes des dieux. Paris : Lézard

Sewell RA, Halpern JH, Pope HG (2006) Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology* 66: 1920-1922

Shaw P, Kibby G. (2001) Aliens in the Flowerbeds: The fungal biodiversity of

ornamental woodchips. *Field Mycology* 2: 6-11

Shulgin A, Tihkal A (1997) *The continuation*. Transform Press, p.468-73

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. 1970 *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*.

Spreux-Varoquaux O (2012) *Sérotonine : Aspects biologiques et cliniques*. Lavoisier éd., Paris.

Stahl SM (2010) *Psychopharmacologie essentielle, bases neuroscientifiques et applications pratiques 2<sup>ème</sup> d.*, Lavoisier éd., Paris

Stewart S, Rosario M, Brown T, Carter A, Leckman J, Sukhodolsky D, Katsovitch L, King R, Geller D, Pauls D (2007) Principal Components Analysis of Obsessive Compulsive Disorder Symptoms in Children and Adolescents. *Biol Psychiatry* 61: 285-291.

Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX (2012) Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLoS One* 7(2): e30800

Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX (2011) Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans : a pooled analysis of experimental studies, *J Psychopharmacol.* 25(11): 1434-1452

Titeler M, Lyon RA, Glennon RA. (1988) Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT<sub>2</sub> receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology (Berl)* 94(2): 213–216.

Tyls F, Palenicek T, Horacek J (2014) Psilocybin – summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology* 24: 342-356

Van Amsterdam J, Opperhuizen A, Van Den Brink W (2011) Harm potential of magic mushroom use : A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 59: 423-429

Vollenweider F, Vollenweider-Scherpenhuyzen M, Babler A, Vogel H, Hell D (1998) Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin 2 agonist action. *Neuro Report* 17: 3897-902.

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom :** SERGEANT

**Prénom :** Alexandre

**Titre de la thèse :** Psilocybe et perspectives thérapeutiques

**Mots-clés :** psilocybine, psychédélique, sérotonine, champignons hallucinogènes, psychiatrie

---

**Résumé :**

Le psilocybe est un champignon hallucinogène, il renferme des molécules psychoactives qui vont modifier le psychisme de l'homme. L'une d'entre elles, la psilocybine, pourrait être utilisée à des fins thérapeutiques dans diverses pathologies.

Dans cette thèse, nous débiterons par la description du genre *Psilocybe* dans le règne fongique et nous évoquerons quelque exemple d'espèces psychédéliques.

Nous poursuivrons l'étude en identifiant quelles molécules hallucinogènes sont responsable de cet effet et comment elles agissent sur le cerveau.

Pour finir, nous verrons le potentiel thérapeutique de la psilocybine, à travers plusieurs études et ses différentes applications thérapeutiques.

---

**Membres du jury :**

**Président et conseiller de thèse :** Mr COURTECUISSÉ Régis, Professeur , Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

**Assesseur :** Mr WELTI Stéphane, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

**Assesseur(s) :** Mr BACLE Clément, docteur en pharmacie, 165 avenue Bretagne

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : SERGEANT Alexandre ..... INE :0999076791j .....

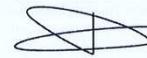
Date, heure et lieu de soutenance :

Le |2| |0| |0| |5| |2| |0| |2| |1| à 18 h 00..... Amphithéâtre ou salle : visioconférence.....  
jour mois année

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



**Avis du directeur de thèse**

Nom : COURTECUISSÉ .....

Prénom : Régis .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 6 avril 2021

Signature:



**Avis du président du jury**

Nom : COURTECUISSÉ .....

Prénom : Régis .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 6 avril 2021

Signature:



**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le 6 mai 2021

Le Doyen

B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.