

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

**Soutenue publiquement le 09 Juillet 2024.  
Par M. MEFTOUH Réda**

---

**« Utilisation de la psilocybine dans la  
dépression résistante »**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Pierre-Arthur MOREAU, maître de conférences, université de Lille.

**Directeur de thèse :** M. Stéphane WELTI, docteur en pharmacie, Lille.

**Assesseur(s) :** M. Antoine LOISON, pharmacien assistant spécialiste,  
Valenciennes.



 	<b>LISTE GEREE</b>	LG/FAC/001
<b>FACULTE DE PHARMACIE</b>	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/129

<b>REDACTION</b>	<b>VERIFICATION</b>	<b>APPROBATION</b>
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

#### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

#### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

#### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82

M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

## Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86

M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87

Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

***UFR3S-Pharmacie***

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



## Remerciements

Je tiens à remercier,

Monsieur le Docteur Stéphane WELTI pour son accompagnement précieux dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité et votre patience face à mes nombreuses questions. Nos échanges sur les divers sujets abordés dans cette thèse ont grandement enrichi mes connaissances.

Monsieur le Professeur Pierre-Arthur MOREAU, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Monsieur Antoine LOISON, comment te dire, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Dès notre rencontre en P1 on a su tous les deux que ça allait marcher, on s'est retrouvé ensemble en P2 pharmacie où l'on a pu découvrir les joies de la vie étudiante avec l'équipe Valentine, Julien, Margaux.. Nos chemins se sont « séparés » à la faculté et bien après mais notre amitié est restée telle quelle et rien que pour ça, merci.

Mes amis,

Avant tout, les CABO, cette fine équipe de rugbymen un peu fous avec qui j'ai partagé tant de moments depuis nos années de lycée. Nous avons comme grandi ensemble, tirant le meilleur parti de notre jeunesse et traversant ensemble les hauts et les bas de la vie. Tous ces souvenirs resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

Cyril (Zibra) et Antoine (Biscroc), alias Tik et Tak, ces amis déjantés rencontrés au collège. J'ai partagé tellement de moments mémorables avec vous deux. Merci pour votre soutien indéfectible. Vous avez toujours été ce groupe à part, toujours présent, peu importe les circonstances de ma vie.

La team de Saint Amand Beach, Goffin, Blacki, Tuteur, Bastouz, pas besoin de long discours car rien qu'à l'écoute de ces noms, on sait.

Bien sûr je n'oublie pas toutes ces personnes rencontrées à la faculté de pharmacie et médecine, notamment en BU où je n'y compte plus les heures passées. Mention spéciale pour François, je n'oublierai jamais nos fous rires fatigués lors de

nos sessions révisions, les kebabs dévorés après nos séances de sport et les petites soirées « détentes » après nos examens accompagné de nos acolytes (Slimane, Marc Antoine, Justin... Big up !).

A Marc et Guillaume, les deux camarades rencontrés en TP. Merci pour ces rires et ces événements sportifs partagés ensemble, votre patience face à toutes mes questions de dernière minute. Je crois que sans vous et nos sessions révisions à l'oral j'aurais encore plus souffert, donc merci !

Ma famille,

A mes parents, rien de tout ça n'aurait été possible sans vous. Merci pour votre présence constante et votre patience, surtout dans les moments difficiles. Je manque de mots pour vous remercier. Je vous dois énormément et je vous remercie infiniment pour le soutien que vous m'avez apporté.

A ma sœur Fétine et mon frère Riad, malgré nos chamailleries j'ai toujours pu compter sur vous, merci.

À ma grand-mère, qui, rien qu'en étant présente, m'apporte de la joie et qui m'a soutenue à chaque étape de ma vie.

A mes oncles, tantes, cousins, merci pour votre présence depuis toujours.

A Camille ma compagne, mon plus grand soutien depuis ces deux ans, notre rencontre inattendue a fait de moi une meilleure personne et ça n'est pas fini ! Je t'aime.

<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>I. Aspects législatifs des substances psychédéliques.....</b>	<b>17</b>
<b>A. Introduction au contexte législatif.....</b>	<b>17</b>
<b>B. Législation européenne.....</b>	<b>19</b>
1. Législation française.....	19
2. Législation des autres pays membres de la CEE .....	19
<b>C. Législation nord-américaine et australienne.....</b>	<b>20</b>
1. États-Unis .....	20
2. Canada .....	20
3. Australie .....	20
<b>D. Histoire contemporaine et évolution de la législation de la psilocybine.....</b>	<b>21</b>
<b>E. Consommation de champignons hallucinogènes : tendances et statistiques .....</b>	<b>22</b>
<b>II. Généralités : le règne fongique .....</b>	<b>23</b>
<b>A. Définition .....</b>	<b>23</b>
<b>B. Anatomie d'un champignon.....</b>	<b>24</b>
1. Anatomie générale.....	24
2. Morphologie du sporophore des macromycètes (dont le sporophore est visible à l'œil nu) .....	25
<b>C. Le cycle de vie d'un organisme fongique supérieur.....</b>	<b>27</b>
<b>D. Ecologie du champignon .....</b>	<b>28</b>
1. La saprotrophie.....	28
2. Le parasitisme.....	30
3. Le symbiotisme .....	30
<b>E. Taxinomie, phylogénie et classification phylogénétique.....</b>	<b>31</b>
<b>III. Les champignons hallucinogènes et leur histoire .....</b>	<b>39</b>
<b>A. Historique .....</b>	<b>39</b>
1. Introduction .....	39
2. Définition des champignons hallucinogènes.....	40
<b>B. Usage traditionnel des champignons hallucinogènes.....</b>	<b>41</b>
1. Champignons hallucinogènes : un voyage à travers les cultures et les époques. ....	41
2. Les Racines Anciennes des Champignons Hallucinogènes dans les Civilisations Mésos- Américaines.....	42
<b>C. Interférence de l'histoire coloniale.....</b>	<b>42</b>
<b>D. Les drogues et l'histoire contemporaines XIX et XX siècle .....</b>	<b>43</b>
<b>E. Résurgence contemporaine de l'usage des champignons hallucinogènes.....</b>	<b>44</b>
<b>F. Impacts sociétaux.....</b>	<b>45</b>
<b>IV. Hallucinogènes : classification(s) et définition(s) .....</b>	<b>46</b>
<b>A. Classification chimique des substances hallucinogènes.....</b>	<b>46</b>
<b>B. Classification chimique des alcaloïdes hallucinogènes .....</b>	<b>46</b>
<b>C. Classification clinique des différents hallucinogènes.....</b>	<b>49</b>
1. Les hallucinogènes dissociatifs .....	49
2. Les entactogènes.....	49
3. Les hallucinogènes délirants.....	49
4. Les hallucinogènes 'classiques' (psychédéliques) .....	50
<b>V. Hallucinations et sérotonine .....</b>	<b>51</b>
<b>A. La sérotonine.....</b>	<b>51</b>
1. Rôle(s) et structure .....	51
2. Distribution.....	51
3. Le système sérotoninergique .....	52
4. Sérotonine et récepteurs sérotoninergiques .....	52
5. Sérotonine, antidépresseurs et dépression .....	53
6. Sérotonine et syndrome sérotoninergique .....	54
7. Récepteurs sérotoninergiques et hallucinogènes .....	54
<b>VI. La psilocybine .....</b>	<b>57</b>
<b>A. Structure chimique et classification .....</b>	<b>57</b>

<b>B.</b>	<b>Distribution.....</b>	<b>58</b>
<b>C.</b>	<b>Biosynthèse .....</b>	<b>58</b>
1.	Biosynthèse dans le mycélium .....	58
2.	Quantité dans le sporophore .....	59
<b>D.</b>	<b>Pharmacocinétique de la psilocybine chez l'Homme.....</b>	<b>60</b>
1.	Absorption .....	60
2.	Distribution.....	60
3.	Métabolisme .....	61
4.	Élimination .....	61
<b>E.</b>	<b>Effets de la prise de psilocybine.....</b>	<b>61</b>
1.	Temps d'incubation.....	62
2.	Pour quelles doses .....	62
3.	Nature des effets .....	63
<b>F.</b>	<b>Risques liés à la psilocybine .....</b>	<b>65</b>
1.	Risque physiologiques et toxicologiques .....	65
2.	Risques liés au bad trip.....	66
<b>VII.</b>	<b>La dépression .....</b>	<b>67</b>
<b>A.</b>	<b>Généralités.....</b>	<b>67</b>
1.	Définition.....	67
2.	Facteurs de risques .....	68
3.	Diversité de la dépression.....	68
<b>B.</b>	<b>Le trouble dépressif caractérisé (TDC) .....</b>	<b>69</b>
1.	Définition.....	69
2.	Spécification du TDC.....	70
3.	Les facteurs de mauvais pronostic.....	71
<b>C.</b>	<b>Le trouble dépressif persistant : .....</b>	<b>72</b>
1.	Définition.....	72
2.	Critères de diagnostic .....	72
<b>D.</b>	<b>Les perturbations cognitives liées à la dépression .....</b>	<b>74</b>
1.	Le ralentissement cognitif .....	74
2.	L'attention .....	75
3.	Les fonctions exécutives.....	76
4.	La mémoire.....	76
<b>E.</b>	<b>Les approches thérapeutiques des troubles dépressifs.....</b>	<b>77</b>
1.	Prise en charge initiale des épisodes dépressifs. ....	77
2.	Le choix du traitement antidépresseur.....	78
3.	Prise en charge à moyen et long terme : .....	79
4.	Les traitements pharmacologiques existants .....	79
5.	Précautions d'emploi et effets indésirables des antidépresseurs .....	81
6.	Les traitements biologiques non médicamenteux.....	82
7.	Les psychothérapies.....	84
<b>VIII.</b>	<b>Essais cliniques et psilocybine .....</b>	<b>86</b>
<b>A.</b>	<b>Contexte .....</b>	<b>86</b>
<b>B.</b>	<b>Résultats des Essais Cliniques sur la Psilocybine dans le Traitement de la Dépression</b>	
	<b>Majeure .....</b>	<b>86</b>
1.	Mise en place des protocoles des EC sur l'efficacité thérapeutique de la psilocybine .....	86
2.	Efficacité de la psilocybine dans la détresse psychiatrique des patients atteints d'un cancer à un stade avancé .....	88
3.	Efficacité de la psilocybine dans la dépression résistante aux traitements. ....	89
4.	Efficacité comparée de la psilocybine et de l'escitalopram .....	90
5.	Utilisation de la psilocybine en microdosage.....	93
6.	Intérêt dans la toxicomanie.....	95
7.	Intérêt dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).....	96
<b>IX.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>96</b>
<b>X.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>101</b>



## Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est un trouble mental grave et fréquent qui altère la pensée, les émotions et les comportements d'une personne. Les symptômes couramment associés à cette pathologie psychique incluent la tristesse, la perte d'intérêt, la fatigue, les troubles du sommeil et l'anxiété. La dépression est généralement prise en charge par l'utilisation d'antidépresseurs ou par la psychothérapie, telles que des thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Cependant, ces traitements restent parfois inefficaces pour certains patients, entraînant une dépression résistante aux traitements conventionnels (Inserm, 2017).

La **psilocybine**, présente dans la plupart des champignons du genre *Psilocybe* mais également dans d'autres espèces de genres différents (Courtecuisse et al., 2004), est une pro-drogue et agit sur le système sérotoninergique central (de la même manière que les antidépresseurs classiques) grâce à son métabolite actif, la **psilocine**. Les champignons produisant cette molécule ont été utilisés de manière traditionnelle depuis des millénaires dans certaines pratiques spirituelles ou médicales. Dans les années 50, Albert Hofmann, le chimiste à l'origine de la synthèse du LSD, a identifié pour la première fois la molécule responsable des hallucinations provoquées par l'ingestion de *Psilocybe*. Très rapidement, son assimilation au LSD et au mouvement de contre-culture ont accéléré sa classification en tant que stupéfiant, ce qui a conduit au déclin de son utilisation en médecine par exemple.

Depuis, les mentalités ont évolué, et les études portant sur les substances psychédéliques retrouvent progressivement de l'intérêt sur un plan strictement médical. Par exemple, dans un contexte où la consommation est encadrée de manière stricte par des équipes médicales habilitées et spécialisées, la psilocybine a révélé un intérêt pour de nombreuses indications, notamment celle concernant le traitement de la dépression résistante.

Ce travail de synthèse vise à fournir une analyse approfondie des différents travaux publiés portant sur l'efficacité de la psilocybine dans la dépression.

Nous examinerons, dans un premier temps, les aspects législatifs de différents pays en rapport avec la psilocybine, ainsi que les données disponibles concernant sa consommation.

Ensuite, nous explorerons le règne fongique et le cycle de vie des champignons, avant de nous concentrer sur les champignons hallucinogènes, leurs composés actifs et leur utilisation à travers l'histoire. Nous analyserons en particulier le genre *Psilocybe*, ses mécanismes de synthèse de la psilocybine, et les raisons pour lesquelles cette substance présente un intérêt dans le traitement de la dépression, que nous décrirons également en détail.

En conclusion, nous synthétiserons les résultats des essais cliniques sur la psilocybine et évaluerons son potentiel médical, en apportant des commentaires sur ces études.

## **I. Aspects législatifs des substances psychédéliques**

### **A. Introduction au contexte législatif**

Les substances psychédéliques font l'objet d'une législation très restrictive et sont classées, depuis plusieurs décennies, parmi les substances stupéfiantes, ce qui les soumet à une réglementation stricte et contrôlée. Néanmoins, elles sont parfois autorisées dans un contexte vernaculaire, notamment au sein de certaines sociétés traditionnelles amérindiennes dont le système de croyance intègre les pratiques chamaniques.

Ces pratiques traditionnelles peuvent être autorisées dans certains États américains, surtout lorsqu'elles contribuent à préserver les coutumes revendiquées par les mouvements indigènes, dont l'influence politique est grandissante (Nabokov, 2006).

À l'échelle internationale, dans le cadre des Nations Unies, les psychotropes, tout comme les stupéfiants, sont répertoriés dans des listes annexées à des conventions établies. La réglementation française applique actuellement cette classification et précise quand une substance nécessite une surveillance particulière en fonction de son potentiel d'abus, de dépendance et du risque pour la santé publique, en tenant compte de son intérêt thérapeutique (OMS, Légifrance). L'objectif est de limiter l'utilisation des stupéfiants et des psychotropes à un usage médical et

scientifique et d'éviter toute circulation clandestine. C'est le cas des médicaments définis à l'article **L.5111.1** du Code de Santé Publique (CSP) en France. <sup>1</sup>

Les psychédéliques ou hallucinogènes appartiennent au groupe des substances **psychodysleptiques**, ce qui signifie qu'elles modifient la perception, l'interprétation de la perception, l'humeur et les pensées en général. Elles peuvent être d'origine naturelle, comme la mescaline produite par le cactus Peyotl, ou synthétique comme le LSD (acide diéthylamide lysergique) ou la MDMA (Méthylène dioxy-métamphétamine). Quelles que soient leurs origines, elles sont toutes classées dans la liste des stupéfiants.

L'Organisation des Nations Unies interdit tout usage sans autorisation préalable des autorités nationales. **Plusieurs conventions internationales** ont d'ailleurs été établies en ce sens afin de surveiller la production, l'importation, l'exportation, la détention et l'utilisation des stupéfiants et des substances psychotropes :

- La convention unique de 1961 sur les stupéfiants est de compétence **nationale** (amendées par le protocole de 1972 ; Tableau 1 en **annexe n°1**).
- La convention de 1971 sur les substances psychotropes est de compétence **nationale** (Tableau 2 en **annexe n°1**).
- La convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes est de compétence **communautaire** (au niveau de l'Union Européenne).

L'évaluation des substances relevant des conventions de 1961 et 1971 est sous la responsabilité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en collaboration avec le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDC), les services de santé, les organismes de réglementation, ainsi que les autorités sanitaires et de police avec les organismes gouvernementaux et non gouvernementaux (Inserm, 2012). A l'échelle communautaire, pour ces deux conventions l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) évalue les médicaments tandis que l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) collecte, analyse et diffuse les informations subjectives au niveau européen sur le phénomène des drogues et toxicomanies. L'OEDT a mis en place une base de données en 2008 dans 27 états membres et en

---

<sup>1</sup> Avant d'être commercialisé, un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), dépendant d'un dossier prouvant sa qualité, sa sécurité et son efficacité. En France, l'AMM est délivrée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) au niveau national, ou par l'EMA (Agence européenne des médicaments) au niveau européen (Inserm, 2012)

Norvège qui présente les classements de chaque substance avec son profil de législation par pays (Inserm, 2012).

## **B. Législation européenne**

### **1. Législation française**

Selon l'arrêté du 10 Septembre 1992 en application de l'article R.5179 du Code de la santé publique la production, l'utilisation, la commercialisation et la détention de psilocybine est interdite (tout comme son métabolite actif, la psilocine). La France applique actuellement les lois les plus répressives au sujet des champignons hallucinogènes, en cas :

- D'usage, depuis le 10 avril 2021 l'article L3421-1 du Code de Santé Publique (CSP) prévoit des amendes (jusqu'à 3 750€) et 1 an d'emprisonnement, **(1)**
- D'incitation à l'usage et au trafic, ou de présentation sous un jour favorable depuis le 07 mars 2007 selon l'article L3421-4 du CSP avec une amende pouvant aller jusqu'à 75 000€ et une peine de prison de 5ans, **(2)**
- De trafics (production, fabrication, importation, exportation, transport, détention, offre, cession, acquisition, emploi illicite) selon les articles 222-34 à 222-43 du Code Pénal qui prévoient des amendes (jusqu'à 7 500 000€) et une peine de prison (30ans de réclusion criminelle). **(3)**

### **2. Législation des autres pays membres de la CEE**

En Europe, la psilocybine est également classée comme substance de niveau I (classe des stupéfiants) dans la plupart des pays membres de la Communauté Economique Européenne (CEE). Cependant, certains d'entre eux tendent, depuis peu, à revisiter cette législation en légalisant ou décriminalisant l'utilisation de certaines substances psychédéliques à des fins médicales : c'est le cas des Pays-Bas et de l'Estonie.

## C. Législation nord-américaine et australienne

### 1. États-Unis

**Classification de la psilocybine** : aux États-Unis, la psilocybine est classée comme une substance de niveau I en vertu de la *Controlled Substances Act*. Cette classification la place dans la même catégorie que des substances comme l'héroïne et la MDMA.

**Décriminalisation** : malgré sa classification fédérale, plusieurs villes américaines ont décriminalisé la possession de petites quantités de psilocybine. Cela signifie que la possession de petites quantités de champignons contenant de la psilocybine est souvent considérée comme une infraction mineure passible d'amendes plutôt que de poursuites pénales. Des villes comme Denver (Colorado), Oakland (Californie) et Ann Arbor (Michigan) ont adopté de telles lois.

**Légalisation médicale** : certains États comme l'Oregon ont adopté des lois autorisant l'utilisation médicale de la psilocybine. Depuis le 1er janvier 2023, l'Oregon permet l'utilisation de la psilocybine dans le cadre d'essais cliniques ou sous autorisations spéciales, notamment pour traiter la dépression résistante.

### 2. Canada

**Utilisation médicale** : le Canada a également pris des mesures pour autoriser l'utilisation médicale de la psilocybine. Sous certaines conditions, la psilocybine peut être utilisée dans **le cadre d'essais cliniques** ou sous autorisations spéciales pour traiter des troubles de santé mentale, notamment la dépression résistante.

### 3. Australie

Depuis le **1<sup>er</sup> Juillet 2023 (3)**, la Therapeutic Goods Administration australienne a évalué cette substance comme « relativement sûre » lorsqu'elle est utilisée dans un « environnement médicalement contrôlé » ; certains psychiatres australien agréés peuvent désormais prescrire de la psilocybine (mais aussi la MDMA) pour traiter la **dépression résistante** ou des cas de **stress post-traumatique**.

## **D. Histoire contemporaine et évolution de la législation de la psilocybine**

Entre les années 1940 et 1970, de nombreuses recherches ont été menées sur les psychédéliques et leurs applications. Plus de 800 articles de recherche ont été publiés, témoignant de la sécurité et de l'efficacité de ces substances. Ces travaux ont suscité un grand intérêt à l'époque et ont contribué à l'évolution de la législation de la psilocybine (Shulgin, 1997).

Pendant la période dite de contre-culture aux États-Unis, dans les années 1960 et au début des années 1970, les mouvements hippies ont émergé, favorisant la consommation de substances psychédéliques en tant qu'acte de rébellion. Cependant, la réaction sociale était diverse, certains saluant ces changements comme des moyens d'exploration et de remise en question, tandis que d'autres les percevaient comme des menaces aux normes traditionnelles. Ces tensions ont engendré des divisions générationnelles et des stigmatisations, soulignant la complexité des transformations sociales de l'époque (Carhart-Harris & Friston, 2019).

En réponse à cette situation, les autorités ont interdit toutes les substances à effet psychédélique dès 1968 par l'intermédiaire de la FDA (Food and Drug Administration), suivie par le CSA (Controlled Substance Act) en 1970. Cette réglementation s'est également propagée en Occident par le biais de l'ONU, reflétant les lois américaines.

Ces dernières années, une évolution significative a transformé la perception des psychédéliques dans le domaine de la santé mentale, suscitant un intérêt croissant pour leur utilisation médicale, notamment dans le traitement de la dépression résistante, autorisée par la FDA depuis 2017 dans le cadre d'essais cliniques. Le Johns Hopkins Center for Psychedelic and Consciousness Research a joué un rôle essentiel dans ce changement, en apportant des contributions majeures à la reconnaissance du potentiel thérapeutique de la psilocybine (Johnson et al., 2019). Ces avancées ont également incité d'autres pays, tels que le Royaume-Uni, l'Allemagne et la Suède, à autoriser, sous certaines conditions, l'usage médical de la psilocybine. Malgré ces progrès, la psilocybine reste classée comme une substance stupéfiante aux États-Unis, générant des discussions approfondies sur la nécessité de révisions de la législation américaine en matière de drogues (Pollan, 2018).

La France, quant à elle, demeure l'un des seuls pays 'développés' à continuer d'ignorer l'intérêt scientifique de l'étude de ces substances. Selon le Bulletin of the MAPS (6), la recherche progresse rapidement dans d'autres pays occidentaux ces dernières années. Des études suisses se concentrent sur la MDMA, la psilocybine et la kétamine, tandis que des recherches allemandes portent sur la psilocybine. Des études russes explorent la kétamine, et des études espagnoles se penchent sur la MDMA et l'Ayahuasca, entre autres.

### **E. Consommation de champignons hallucinogènes : tendances et statistiques**

Plusieurs enquêtes statistiques ont étudié la consommation de champignons contenant de la psilocybine, notamment au sein de la jeunesse européenne. En 2006, un rapport de l'OEDT révèle une forte augmentation de la consommation entre 1990 et les années 2000 (Hillebrand et al, 2006). Cette augmentation s'explique par la légalisation de la vente dans certains pays, la montée d'internet en tant que plateforme d'achat, ainsi qu'une tendance croissante à la consommation de produits biologiques.

En France, l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances actives (OFDT) signale que les champignons hallucinogènes sont parmi les produits illicites les plus expérimentés après le cannabis chez les moins de 30 ans. En 2017, lors d'une enquête, il a été constaté que 5,3 % des personnes âgées de 18 à 64 ans en avaient consommé au moins une fois dans leur vie (8 % chez les hommes et 2,7 % chez les femmes). Chez les 26-34 ans, ce chiffre augmente à 9 %, indiquant une tendance générationnelle à la consommation.

En ce qui concerne la consommation au cours de l'année, elle concerne moins de 0,3 % des personnes de 18 à 64 ans, atteignant un maximum chez les 18-25 ans (1,2 %). En outre, l'OFDT a mené une enquête ESCAPAD sur la consommation de drogues à l'âge de 17 ans. En 2000, environ 5 % des garçons interrogés avaient consommé au moins une fois des champignons hallucinogènes, tandis qu'en 2022, ce chiffre est passé à 1,1 %, soit une diminution de 60 % par rapport à 2017 (Alex Brissot et al., 2023).

Ces données sont encourageantes, d'autant plus que la France ne connaît pas de trafic de grande ampleur ou organisé de ces substances hallucinogènes (OEDT, 2006).

Alors que nous venons d'explorer les différents aspects législatifs et les tendances de consommation des substances psychédéliques, la prochaine partie nous emmène à la découverte de leur source : le règne fongique. En s'immergeant dans la biologie et l'histoire des champignons, nous comprendrons mieux les origines et les implications de l'utilisation des psychédéliques dans la société.

## II. Généralités : le règne fongique

La diversité des champignons est considérable, englobant des formes de vie aussi variées que les moisissures, les levures et les truffes. Certains champignons sont unicellulaires, tandis que d'autres sont formés de filaments microscopiques appelés hyphes. Parfois, leur forme alterne entre ces deux états.

En général, il est admis que les champignons sont apparus il y a environ un milliard d'années et ont évolué, de sorte qu'ils remplissent aujourd'hui un large éventail de rôles dans l'environnement (Moore et al. 2012).

### A. Définition

Il se définit par 7 caractères fondamentaux (Courtecuisse & Duhem, 2013) :

- Ce sont des **organismes eucaryotes** (le matériel génétique des cellules est enfermé, protégé à l'intérieur d'un noyau).
- Ils sont **hétérotrophes**, c'est-à-dire qu'ils dépendent entièrement du carbone organique (cellulose issue des végétaux) de leur environnement dont ils se nourrissent.
- Ils sont **absorbotrophes** : ils se nourrissent en absorbant et non pas en ingérant les nutriments de leur environnement. Ces derniers sont préalablement digérés par des enzymes qu'ils excrètent à l'extérieur du compartiment cellulaire. Ce caractère aura un impact sur le mode de vie du champignon que nous expliquerons brièvement plus bas.
- Ils ont un **appareil végétatif diffus, ramifié et tubulaire**.
- Ils se reproduisent par des **spores**.

- Ces spores sont **non flagellées (sauf exception)**.
- Enfin, ils ont une **paroi cellulaire chitineuse**.

## **B. Anatomie d'un champignon**

### **1. Anatomie générale**

L'anatomie d'un champignon est réduite à son plus simple appareil : le **thalle**. Il n'existe pas à proprement parler d'organe différencié chez le champignon si l'on excepte son organe de reproduction, c'est-à-dire le **sporophore**.

Dans sa forme végétative, le **mycélium** est exclusivement composé de cellules dicaryotiques (comportant 2 noyaux haploïdes) pour les plus évolués d'entre eux. Elles ont soit une structure filamenteuse et sont appelées **hyphes**, ou alors elles peuvent '*choisir*' un mode de vie à l'état unicellulaire : c'est le cas des levures tel que *Saccharomyces cerevisiae* bien connu pour utilisation dans la préparation du pain ou du vin.

Enfin, il existe des champignons qui alternent entre deux états. Par exemple, *C. albicans* à l'état levure participe à l'élaboration notre flore commensal, tandis que sa forme filamenteuse, plus agressive, peut être responsable de pathologies infectieuses de type intestinales.

Au même titre que les végétaux, les cellules fongiques possèdent, en plus d'une membrane cellulaire, une paroi cellulaire qui est, non pas composée de cellulose comme pour les végétaux, mais de **chitine**. En général, les hyphes du mycélium sont cloisonnés. Pour d'autres champignons, issus de lignées plus anciennes (Zygomycota), les hyphes ne sont pas cloisonnés et forment des siphons.

Le mycélium enfoui dans son substrat (terre, bois) donnera ensuite naissance à un autre type de mycélium, cette fois-ci plus dense et très souvent aérien (si l'on exclut les formes hypogées comme la truffe) qu'on appelle **sporophore**. Chez les champignons supérieurs, le sporophore est la seule partie visible du champignon. C'est la raison pour laquelle celui-ci est très (trop) souvent considéré comme la seule et unique partie existante du champignon.

Les sporophores assurent la production de spores, lesquelles sont produites uniquement dans le cadre d'une reproduction sexuée dont nous parlerons par la suite. Le sporophore constitue la forme **téléomorphe** du champignon.

La forme **anamorphe** est plus fréquente chez les *Ascomycota* que chez les *Basidiomycota* et constitue la forme de reproduction asexuée du champignon. Elle produit non pas des spores mais des conidies : on parle alors de conidiophores. Les conidies sont produites par simple division cellulaire, et le matériel génétique est recopié à l'identique grâce au processus de la mitose.

## **2. Morphologie du sporophore des macromycètes (dont le sporophore est visible à l'œil nu)**

Contrairement au mycélium qui présente peu de caractère taxonomique, la forme des sporophores est très variable et surtout spécifique de l'espèce qui les produit.

La morphologie du chapeau (plat, convexe, campanulé, conique...), son relief supérieur (écailles, verrues, cuticule, flocons...) ; la morphologie du stipe (élané, grêle, charnu...) ; la présence de voile général (volve à la base du pied ou flocons sur le chapeau) ou partiel (anneau, armille, cortine ou en dépôt résiduel...) ; l'insertion des lames sur le pied (libre, adnée, échanquée, décurrente...) ; la texture (fibreuse ou cassante) de la chair, la couleur de la sporée sont autant de caractères permettant d'identifier et de classer dans la systématique les espèces étudiées (Fig. 2).

## SPOROPHORE

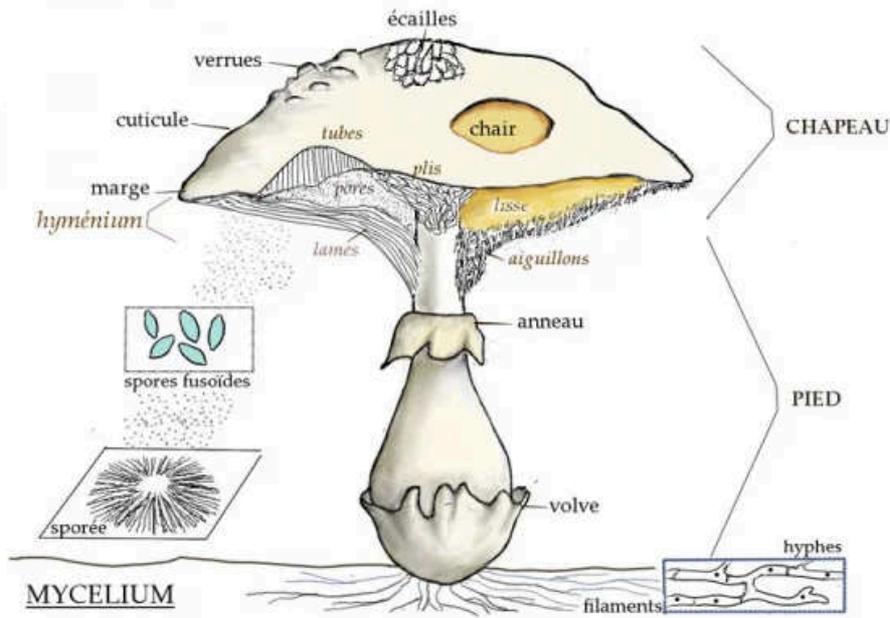


Figure 2: <https://www.aujardin.info/fiches/anatomie-champignon.php>

Outre son utilité taxonomique, l'**hyménophore** constitue avant tout la partie fertile du sporophore. C'est en fait une surface optimisée par des tubes, des lames, des aiguillons ou des plis. Cette surface que l'on nomme **hyménium** est constituée par les cellules fertiles ou méiosporanges qui produisent des spores indispensables à la reproduction sexuée.

Selon la position du champignon dans la systématique, ces cellules fertiles seront désignées :

- **asques** chez les champignons appartenant aux Ascomycota : dans ce cas, l'hyménophore sera dirigé de préférence vers le haut, puisque les spores sont projetées en hauteur par les asques ;

- **basides** chez les champignons appartenant au Basidiomycota : l'hyménophore sera dans ce cas dirigé vers le bas, puisque les spores libérées par les basides suivent le sens de la gravité terrestre.

### C. Le cycle de vie d'un organisme fongique supérieur.

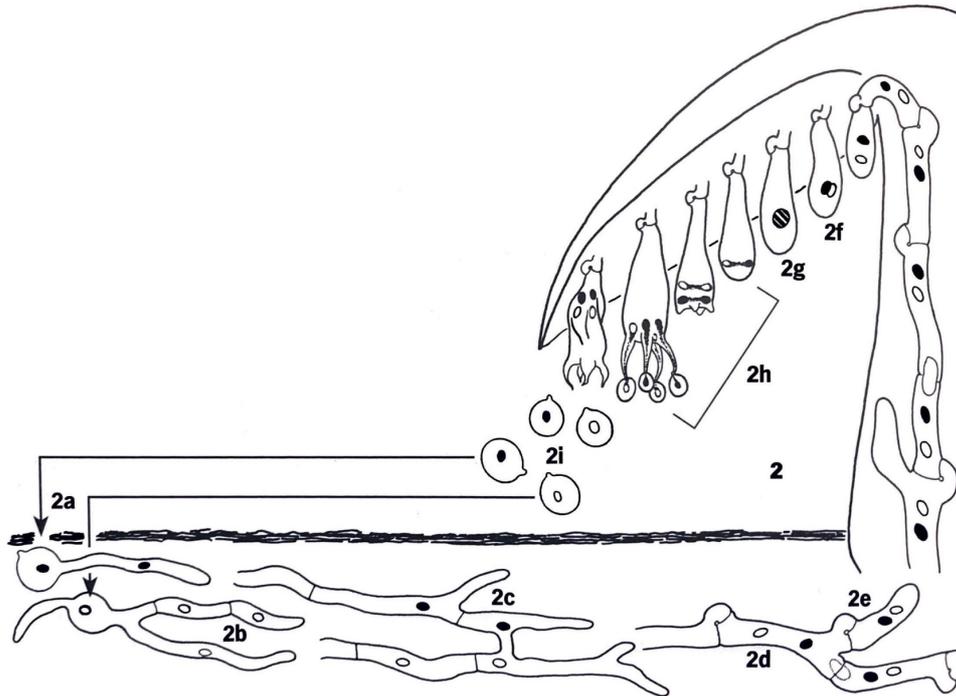


Figure 3 : « Cycle de vie d'un champignon : germination de la spore (2a), mycélium primaire (2b), plasmogamie (2c), mycélium secondaire (2d), boucle de conjugaison (2e), fusion nucléaire (2f), noyau à 2n chromosomes (2g), série de trois divisions (2h), libération des spores (2i). » (Courtecuisse & Duhem, 2013, p12).

Le cycle de vie d'un champignon, selon Courtecuisse & Duhem (2013 ; Fig. 3), débute par la **germination** (2a) d'une spore qui produit à terme un mycélium dit **primaire** (2b) constitué de cellules (hyphes) à un seul noyau haploïde. Celui-ci croît et prolifère dans son substrat. Pendant cette phase, le mycélium peut rester diffus ou s'organiser en amas structurés qui ne forment pas de véritables tissus, que l'on appelle **plectenchymes**.

Dans la phase **anamorphe** c'est à dire **asexuée**, le mycélium primaire, dans certains cas et particulièrement chez les ascomycètes, produit des conidies via la segmentation du mycélium ou par la formation de nombreux conidiophores visibles à l'œil nu.

La phase **téléomorphe**, c'est à dire **sexuée**, nécessite deux mycéliums primaires de même polarité. Ils s'associent, dans un premier temps, par plasmogamie (2c) c'est-à-dire par fusion des cytoplasmes.

Le **mycélium secondaire** (2d) résultant est constitué d'hyphes dicaryotiques (à deux noyaux). Chaque hyphe est compartimenté par une cloison sur laquelle peut

être retrouvée une ou plusieurs boucles de conjugaison (2e). Lorsque les conditions sont favorables, un sporophore se développe à partir du mycélium secondaire, qui lui-même développera un hyménophore sur lequel reposera l'hyménium.

C'est seulement au stade final de la reproduction que s'effectuera la fusion nucléaire (2f) des 2 noyaux haploïdes présent dans le méiosporange (basides ou asques). Ce qui donnera des asques ou des basides dont l'unique noyau sera diploïde (à 2n chromosomes) (2g).

Pour simplifier le processus qui suit la caryogamie, on aura deux divisions de méiose pour les *Basidiomycota*, auxquelles s'ajoutera une mitose pour les *Ascomycota*. Dans les deux cas, on aura la production de spores haploïdes, avec un seul jeu de chromosomes, à l'instar des spermatozoïdes ou des ovules du règne animal : 4 basidiospores pour les *Basidiomycota*, 8 ascospores pour les *Ascomycota*. Les spores formées reprennent le cycle du départ.

Selon l'espèce, le mycélium (primaire ou secondaire) peut disparaître ou rester présent dans le sol durant des décennies, attendant les bonnes conditions pour débiter sa croissance. D'autres espèces sont annuelles et disparaissent à la fin de leur cycle ; les spores qu'elles ont laissées durant leur vie assurent la pérennité de l'espèce.

## D. Ecologie du champignon

L'hétérotrophie, qui est un des sept caractères fondamentaux du règne fongique nécessite une adaptation des champignons à leur environnement.

En effet ; cette hétérotrophie est diverse car les champignons peuvent être des décomposeurs de végétaux morts lorsqu'ils sont **saprophytes**, ou vivant en cas de **parasitisme**.

La dernière acquisition des champignons dans l'histoire évolutive réside dans la capacité de certaines lignées à établir un partenariat avec un ou plusieurs végétaux (une association **symbiotique**) par la formation de mycorhizes. Pour chacun de ces modes de vie, l'impact sur le fonctionnement des écosystèmes sera différent mais complémentaire.

### 1. La saprotrophie

Afin de subvenir à leurs besoins certains champignons choisissent d'exploiter la matière morte ou inerte, comme les débris de végétaux, les animaux morts voire les excréments (Fig. 4 ; Courtecuisse & Duhem, 2013).

Les champignons saprotrophes jouent un rôle important dans la décomposition des matières organiques des écosystèmes naturels.



Fig. 4 : exemples de champignons saprotrophes (Courtecuisse & Duhem, 2013)

Par exemple, *Psilocybe semilanceata*, espèce connue pour ses fortes concentrations en psilocybine, est fréquemment rencontré dans les prairies d'élevage, milieu dans lequel on retrouve une concentration élevée de nitrates issus des excréments de bovins ou d'ovins. Cette espèce se nourrit d'éléments racinaires déclinants issus d'herbacées et ne pousse pas directement sur les bouses contrairement au *Psilocybe cubensis* (Stamets P., 1996 ; Gartz J., 1997).



Illustration de *Psilocybe semilanceata* (Giclée Art Prints of Original Gouache Paintings : <https://www.foraging.co.uk/product/liberty-cap-psilocybe-semilanceata-giclee-artist-prints/>)

## 2. Le parasitisme

Certains optent pour une stratégie parasitaire en se nourrissant de matière organique vivante, ce qui nuit à leur hôte, que celui-ci soit un être humain, une plante, un animal ou même un champignon (voir figure n°5 ; Courtecuisse & Duhem, 2013).

Les champignons parasites jouent un rôle important dans la régulation des populations végétales vivants dans les écosystèmes naturels.

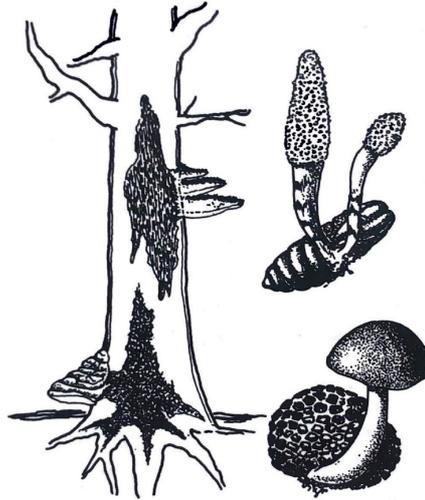


Fig. 5 : exemples de champignons parasites (Courtecuisse & Duhem, 2013).

## 3. Le symbiotisme

Certains champignons utilisent la symbiose en s'unissant à un organisme végétal autotrophe. Cette forme de symbiose n'est pas nuisible, mais au contraire **bénéfique** pour les deux parties, comme on peut le voir dans le cas des lichens (association algues/champignons) ou des champignons mycorhiziens qui établissent une relation avec les racines des plantes (voir figure n°6 ; Courtecuisse & Duhem, 2013).

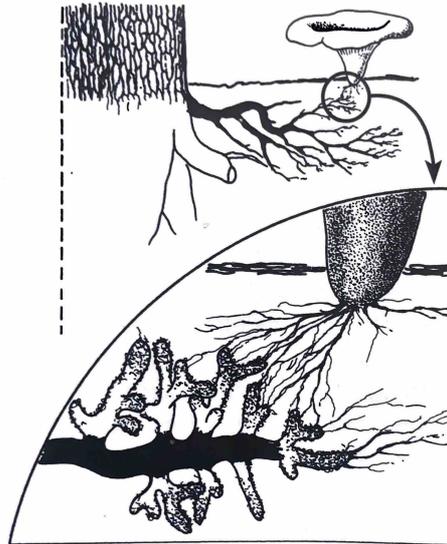


Fig. 6 : exemple de champignon développant une relation symbiotique avec un végétal en développant autour des racines un réseau mycorhizien (Courtecuisse & Duhem, 2013).

## **E. Taxinomie, phylogénie et classification phylogénétique.**

La taxinomie, à partir de caractères bien définis, permet de regrouper entre eux des spécimens dont les caractères répondent à l'ensemble de définition propre à chaque taxon. Un taxon est une notion abstraite, un « tiroir » permettant de ranger les entités semblables ou identiques entre elles, mais qui restent différentes des entités placées dans d'autres « tiroirs ».

L'unité de base de la taxinomie est l'**espèce** : elle regroupe des individus observables dans la nature et qui possèdent des caractères morphologiques nécessaires pour s'inscrire dans ce concept. Lorsque plusieurs espèces possèdent des caractères communs, on peut les ranger dans un taxon de hiérarchie supérieur, tel que le **genre** (Courtecuisse & Duhem, 2013).

- La **systematique ou la classification** range les taxons dans un système hiérarchisé dont la disposition finale permettra d'établir entre les espèces des degrés de parenté. Les taxons une fois définis, sont placés dans un autre taxon de hiérarchie supérieur (par exemple telle espèce dans tel genre etc...).

Hiérarchie des taxons, du plus élevé au moins élevé :

**Division → Sous-division → Classe → Sous classe → Ordre → Sous-ordre → Famille → Sous-famille → Tribu → Genre → Sous-genre → Section → Espèce → Sous-espèce → Variété → Forme.**

- La **phylogénie** permet de retracer l'histoire évolutive des espèces. Charles Darwin avait, en effet, pour ambition de coller la systématique à la topologie phylogénétique. Toutefois, sur la base des caractères morphologiques, il était parfois difficile de savoir si tel caractère était plutôt un caractère ancestral ou dérivé (issu d'une mutation qui entraîne une modification du phénotype).

Avant l'avènement de la phylogénie moléculaire, la classification variait en fonction de l'opinion de chacun quant à savoir si le caractère choisi pour définir un taxon correspondait bien à celui qu'un ancêtre en commun transmettait à toute sa descendance (un taxon doit strictement correspondre à un groupe monophylétique ; Hennig, 1950). Par exemple, les caractéristiques distinctives des reptiles, telles que la température corporelle variable et la peau écailleuse, sont héritées d'un ancêtre commun, mais seulement une partie de sa descendance a conservé ces traits (ici archaïques). Les oiseaux et les caractères dérivés tels que plumes, bec, et une paire de pattes, représentent le reste de cette lignée évolutive dont l'ensemble forme, contrairement aux reptiles, un taxon appelé Diapsida caractérisés par 2 paires de fosses temporales.

- **La phylogénie moléculaire** qui consiste à séquencer des portions d'ADN voire la totalité du génome, fait abstraction du regard subjectif des naturalistes et permet, grâce au code génétique, de reconstituer avec précision les relations évolutives entre les différentes espèces, offrant ainsi une compréhension plus objective et détaillée de leur diversité et de leur histoire évolutive.

- **La nomenclature** : une fois les taxons reconnus et délimités, ils doivent être nommés, c'est le rôle de la **nomenclature**. Le nom retenu doit respecter le **Code International de Nomenclature Botanique (ICBN)**.

La désignation binominale d'une espèce, par exemple, est une combinaison d'un **binôme latin** (**nom de genre** avec initiale en majuscule et **l'épithète spécifique** avec initiale minuscule) suivi du nom des auteurs.

- Par exemple : ***Psilocybe semilanceata* (Fr.) P. Kumm.**

### a) Règne fongique et classification

Déjà dans la classification traditionnelle basée sur des caractères morphologiques, les champignons étaient considérés comme un règne distinct des plantes, des animaux et des bactéries. Les avancées en matière de biologie moléculaire ont non seulement permis de conforter cette hypothèse mais également de retracer les principales lignes évolutives des espèces et, par conséquent, de mieux évaluer les liens de parenté entre les différents groupes de champignons.

Selon la classification phylogénétique moderne, les champignons font partie des Eukaryota au sein duquel ils forment un groupe monophylétique correspondant au règne des Fungi. Les champignons forment avec le règne animal un groupe monophylétique correspondant au super-règne des **Opisthokonta**, ce qui suppose, de manière simplifiée, que leur ancêtre commun avec les animaux était unicellulaire et possédait un flagelle distal (Figure 7).



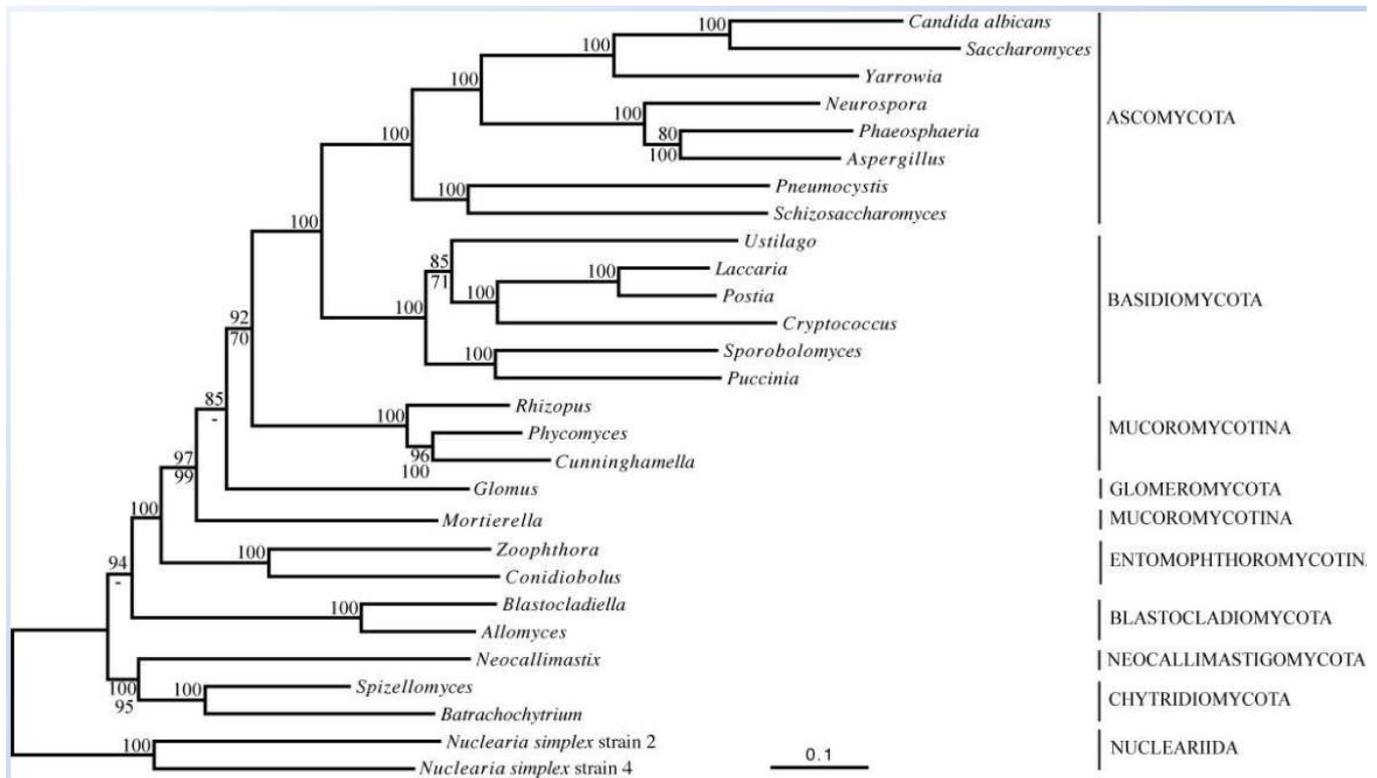


Figure 8 : exemple de reconstruction phylogénétique du règne fongique (Liu et al., 2009).

A partir des différents phylums qui se singularisent dans l'arbre phylogénétique des champignons, sont identifiés des taxons. Ainsi, parmi les lignées les plus anciennes on retrouve, par exemple, les divisions correspondant au Chytridiomycota, au Blastocladiomycota, au Glomeromycota...

Les plus récentes correspondent à 2 clades frères : Ascomycota et Basidiomycota dont les principales différences morphologiques ont été mentionnées ci-dessus (asques et basides). Remarquons au passage que plus l'apparition de la lignée est ancienne, plus la probabilité d'observer des caractères ancestraux est importante. C'est pourquoi on retrouve chez les Chytridiomycota des spores avec un flagelle, de même des hyphes non cloisonnés pour les Glomeromycota ou les Mucoromycota.

## **b) Classification phylogénétique des champignons et psilocybine**

Reynolds et al. (2018) fait le lien entre :

- la disparité phylogénétique des espèces de champignons contenant de la psilocybine parmi lesquelles nous retrouvons par exemple : *Pluteus salicinus* (*Pluteaceae*), *Conocybe smithii* (*Bolbitiaceae*), *Panaeolus cyanescens* (*Galeropsidaceae*), *Inocybe aeruginascens* (*Inocybaceae*), *Psilocybe cubensis*, *P. cyanescens*, *Gymnopilus chrysopellus* (*Hymenogastraceae*) ;
- leur écologie qui se caractérise soit par des niches enrichies en azote dues aux déjections animales ou par la décomposition tardive du bois,
- et des gènes similaires codant pour la synthèse de la psilocybine pour des espèces distantes sur le plan phylogénétique.

Il conclut à l'existence d'un probable échange de gènes - dit transfert horizontal - entre ces espèces, occasionné ou rendu possible par le partage de niche commune où foisonnent nombre d'organismes mycophages. La production de psilocybine constituerait un moyen pour le champignon de lutter contre les insectes par exemple (Bradshaw et al., 2024).

Toutes les espèces contenant de la psilocybine font partie des **Basidiomycota** et plus particulièrement des **Agaricales**, c'est-à-dire des champignons formant des sporophores lamellés et dont les lames forment une structure différenciée de la chair du chapeau.

## **c) Le genre *Psilocybe* et la psilocybine**

Les psilocybes du genre *Psilocybe*, dont nous reparlerons par la suite, font, par ordre de rang systématique décroissant, partie des Basidiomycota > Agaricomycotina > Agaricomycetes > Agaricomycetidae > Agaricales et de la famille des Hymenogastraceae.

Le genre *Psilocybe* (Fr.) P. Kumm. figure parmi les genres les plus connus du grand public de par les effets hallucinogènes qu'on lui attribue 'systématiquement' si l'on peut dire. Si l'on prend le genre au sens large, et dans ce cas il est écrit ainsi *Psilocybe sensu lato*, celui-ci est largement répandu dans le monde et compte environ

entre 277 et 300 espèces. Elles avaient, d'après la classification de Courtecuisse & Duhem (1992), en commun une silhouette collybioïde à mycénoïde, des lames ventruées ascendantes ou horizontales largement adnées, un voile partiel rudimentaire, une sporée brun violacé et des chrysocystides absentes. Ce dernier caractère microscopique caractérisait la tribu des *Stropharieae* de la famille des *Strophariaceae* à laquelle pourtant les psilocybes étaient rattachés. Elles étaient, de plus, associées à des substrats très variables : tiges, feuilles, fumier, bois mort, sciure de bois, par exemple, mais jamais sur des organismes vivants.

L'avènement de la phylogénie moléculaire a mis en évidence que ce genre était finalement polyphylétique (c'est-à-dire que toutes les espèces du genre n'étaient pas reliées à un seul ancêtre en commun), et que les espèces qu'il regroupait, pouvaient être partagées entre deux genres différents : d'un côté les psilocybes sans effets psychédéliques ou neurologiques qui appartiennent au genre *Deconica* (W.G. Sm.) P. Karst, et de l'autre ceux dont le sporophore contient de la psilocybine, appartenant au genre *Psilocybe sensu stricto* (au sens strict).

Il est établi également que *Deconica* appartient à la famille des *Strophariaceae*, tandis que *Psilocybe sensu stricto* appartient à la famille des *Hymenogastraceae*, ce qui signifie de manière scientifique que les deux genres ne forment pas un groupe évolutif monophylétique. De manière plus prosaïque, on peut dire que les liens de parenté entre *Deconica* et *Psilocybe* sont moins ténus que ce que l'on imaginait de prime abord de par les nombreux caractères morphologiques en commun (Fig. 9).

Actuellement, le **bleuissement** qui apparaît lorsque l'on touche les sporophores contenant de la psilocybine, constitue le seul caractère fiable permettant de distinguer le genre *Deconica* du genre *Psilocybe sensu stricto* (Ramirez-Cruz et al., 2013). Pour aller plus loin et afin de rendre justice à un genre dont la spécificité métabolomique semble finalement dispersée dans la classification, des études génétique poussées permettent aujourd'hui d'affirmer que la biosynthèse de la psilocybine, nécessitant la mise en commun de plusieurs gènes et rendant improbable toute possibilité de convergence évolutive, serait apparue la première fois chez les Psilocybes, avec 4 à 5 transferts horizontaux possibles vers d'autres champignons de parenté lointaine entre 40 et 22 millions d'années auparavant (Bradshaw et al., 2024).

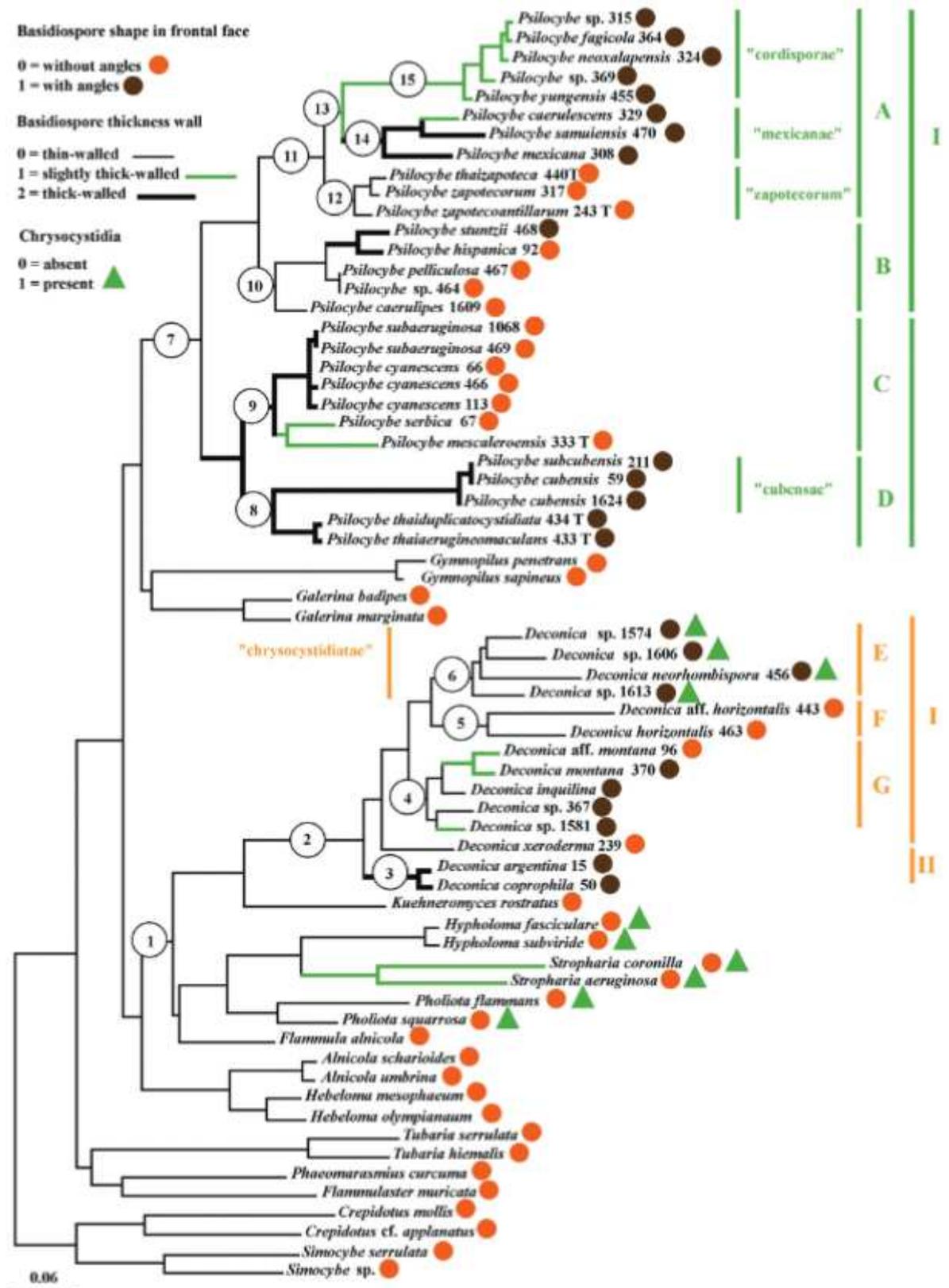


Fig 9 : Phylogénie des genres *Deconica* et *Psilocybe* (Cruz et al., 2013)

### **III. Les champignons hallucinogènes et leur histoire**

#### **A. Historique**

##### **1. Introduction**

Les effets psychotropes des champignons hallucinogènes sont principalement dus à la psilocybine. Elle agit sur le psychisme en altérant l'activité cérébrale, ce qui modifie l'humeur de la personne, perturbe les perceptions (visuelles et de l'espace) ainsi que les pensées, tout en préservant, d'une certaine manière, la lucidité (Passie, 2002).

De plus, les effets de la psilocybine (au même titre que l'Ayahuasca, le LSD, la DMT) entraineraient un sentiment de connexion avec le divin ou, de manière plus prosaïque, un sentiment océanique. Ces différents effets que l'on attribue aux substances hallucinogènes sont très évocateurs d'un profond sentiment de connexions spirituelles ainsi que des expériences que l'on pourrait qualifier de transcendantes. Dans ce cadre, la notion de substances enthéogènes permet de qualifier de tels effets. Leur finalité peut être religieuse, spirituelle ou chamanique (Sueur et al., 1999).

Selon Arthur (2003), premier disciple des théories de l'éminent ethnomycologue R.G. Wasson sur l'origine des croyances et des religions, l'usage enthéogénique de l'amanite tue-mouches serait très ancien. L'anthropologue Lévi-Strauss (1970) suppose même que nos attitudes envers les champignons, que l'on soit mycophile ou mycophobe, seraient le résultat d'une histoire remontant au paléolithique. A cette période, les tribus humaines de la préhistoire auraient pu les utiliser au cours de rituels magiques nécessaires pour libérer les forces spirituelles et invoquer les divinités. Ces expériences ont, selon la théorie de Wasson (1974), certainement contribué au développement philosophique et religieux des cultures humaines.

Dans cette section dédiée aux champignons "magiques" nous retracerons brièvement l'histoire de leur utilisation. Par la suite, nous examinerons en détails les substances actives contenues dans ces champignons puis nous les classerons en fonction de leurs propriétés pharmacologiques.

## 2. Définition des champignons hallucinogènes

Souvent qualifiés de champignons **psychotropes**, les champignons hallucinogènes détiennent une place singulière au sein du règne fongique. Dans la littérature, différents termes interchangeables sont utilisés pour désigner ces substances. Chacun d'eux se réfèrent à l'angle d'observation des effets obtenus.

L'étymologie du mot hallucinogène est latine et provient de « *allucinare* » qui signifie « vagabonder ou errer dans l'esprit ». En psychiatrie, il existe une **conception pathologique** de l'hallucination lorsqu'elle se traduit par une perception sensorielle détectable, produite **sans stimulus**, souvent de nature auditive et qui devient visuelle en cas d'atteinte organique ou toxique du cerveau. En revanche, les hallucinations perçues à l'aide de substances se superposent à la réalité chez le sujet en état de conscience (Abraham et al., 1996 ; Frerejouan, 2017). Selon Metzner (2005), le terme d'hallucination est rejeté par ceux qui l'ont expérimenté, car pour eux ce ne sont pas des illusions à proprement parler mais plutôt « *une perception des objets ordinaires du monde des sens plus un autre spectre d'énergies et de phénomènes normalement invisibles* ».

Nous retrouvons également le terme de « substance psychédélique » en se référant aux champignons. Ce terme nous vient du grec ψυχή (*psyché*, « âme ») et δηλώω (*dēlóō*), « montrer, rendre visible », il a été proposé par Humphrey Osmond et Aldous Huxley en 1956 dans le but de mettre en avant l'aspect spirituel et thérapeutique du LSD. Ce type de substances permet la « manifestation de l'esprit » ou rend « l'âme plus visible ».

Moins répandu, le terme de « substance enthéogène », mentionné précédemment, évoque la « libération ou l'expression d'un sentiment divin à l'intérieur de soi » souvent employé par Ott (1995) et Wasson (1979).

## **B. Usage traditionnel des champignons hallucinogènes**

Les premières découvertes d'utilisation enthéogénique de ces champignons ont été faites en Amérique du Sud ainsi qu'en Amérique Centrale. L'Amérique est considérée comme le continent d'origine de ces substances « magiques » (Courtecuisse & Deveaux, 2004).

### **1. Champignons hallucinogènes : un voyage à travers les cultures et les époques.**

L'exploration culturelle des champignons hallucinogènes révèle une histoire riche et diversifiée, transcendant les frontières géographiques et les époques. Ces organismes fongiques ont tissé des liens significatifs avec diverses cultures, participant à des rituels et des pratiques qui dépassent le simple cadre récréatif.

Depuis la préhistoire, les champignons hallucinogènes ont joué un rôle crucial dans les sociétés chamaniques, religieuses et mystiques. Ils ont été intégrés à des rituels initiatiques symbolisant des transitions majeures dans la vie individuelle et collective. Leur présence dans les cérémonies religieuses a souvent revêtu une dimension sacrée, contribuant à la genèse de mythes fondateurs et laissant une empreinte artistique dans des fresques et œuvres religieuses anciennes.

Les travaux de Allain (1973) et Wasson (1974) soulignent l'acceptation sociale de ces substances au sein de diverses civilisations, allant de la Mésopotamie à la Russie. Ces champignons ont été les acteurs clés des rituels riches en symbolisme, participant à façonner le tissu culturel de ces sociétés.

Lévi-Strauss (1970) avance l'idée que l'utilisation rituelle de ces champignons a contribué de manière significative à l'évolution culturelle, spirituelle et philosophique de certaines civilisations. Cette perspective met en lumière le rôle central de ces champignons dans la construction de la conscience culturelle, spirituelle et identitaire au fil du temps.

Cette exploration de l'utilisation traditionnelle des champignons hallucinogènes offre ainsi un éclairage précieux sur leur impact culturel et historique, participant à la compréhension plus large des dynamiques sociales et rituelles dans lesquelles ces substances ont été intégrées.

## **2. Les Racines Anciennes des Champignons Hallucinogènes dans les Civilisations Méso-Américaines**

Les racines de l'utilisation rituelle des champignons hallucinogènes sont retrouvées dans les civilisations méso-américaines telles que les Aztèques, les Tarasques, les Mayas, et les Mazatèques, avec des découvertes remontant à 500 av. J.-C. (Heim, 1978). Ces cultures ont associé des divinités spécifiques à ces champignons, créant une connexion profonde entre le divin et le naturel. Par exemple, au Mexique, le Dieu Piltzintecuhtli était dédié aux plantes hallucinogènes, et le Dieu Aztèque était celui du « rêve fleuri » (Hautefeuille, 2002).

Le champignon sacré Teonanàcatl, associé au(x) psilocybe(s) occupait une place centrale dans les rituels Aztèques, comme en témoigne le Codex de Florence, établissant ainsi une connexion historique entre ces champignons et le tissu culturel préhispanique (Bernardino de Sahagun, 16e siècle). D'autres substances psychotropes, telles que le Peyotl et l'Ololiuqui, étaient également intégrées dans ces cérémonies, illustrant une palette riche de substances psychotropes utilisées dans un contexte rituel (Diego Duran, Codex de Florence).

Au Guatemala, des découvertes archéologiques, notamment les « pierres de champignon », remontant à plus de 3 000 ans, attestent de l'utilisation rituelle précoce de ces champignons. Les travaux de Furst (1972) et La Barre (1974) suggèrent même que l'utilisation de ces plantes hallucinogènes remonte au paléolithique, jetant ainsi un éclairage archéologique sur leur rôle potentiel dans les rituels depuis plus de 100 000 ans.

### **C. Interférence de l'histoire coloniale**

L'impact de l'histoire coloniale sur l'utilisation des substances psychoactives est une dimension cruciale à explorer pour comprendre les dynamiques sociales et culturelles associées.

Selon Mac Rae (1998), au cours de l'Empire Romain, l'avènement du christianisme en tant que religion officielle a engendré une interdiction catégorique des pratiques et des connaissances paganiques, entraînant le rejet global des anciennes pharmacopées. Toutes les substances psychoactives, à l'exception des boissons alcoolisées telles que le vin et la bière, ont été proscrites. L'opium, alors fréquemment utilisé à des fins médicales, ainsi que le cannabis ont été stigmatisés comme des

substances démoniaques, associant leurs utilisateurs à la sorcellerie et exposant ces derniers au risque de tortures voire d'exécutions.

Au début de la renaissance, l'intérêt économique que constituait l'accès aux richesses orientales, associé à la volonté papale de propager le christianisme, a permis l'acquisition de nouvelles connaissances en botanique et l'importation en Europe de nombreuses épices et autres denrées alimentaires d'exception. Le tabac, le café, le chocolat ou le thé furent très appréciés en Europe. Par contre, l'utilisation rapportée de plantes induisant des « visions », notamment en Amérique, a très vite été réprimée. Le christianisme, dominant du XVe au XIXe siècle, a entraîné des persécutions brutales à l'encontre des peuples indigènes qui persistaient dans leurs rituels traditionnels impliquant des substances magiques telles que le peyotl, l'amanite tue-mouches (*Amanita muscaria*) et le volubilis (*Ipomoea purpurea*) appelé également « morning glory » (Ott, 1995).

Ces interdictions ont laissé une empreinte significative sur l'évolution des pratiques religieuses et cérémonielles liées aux substances psychoactives. Les bouleversements politiques et religieux ont non seulement restreint l'accès à certaines substances, mais ont également profondément influencé la perception sociale et morale de leur utilisation. Ces événements historiques ont contribué à la stigmatisation persistante de certaines substances psychoactives dans de nombreuses sociétés occidentales, marquant ainsi une divergence culturelle entre les usages traditionnels et les nouvelles normes imposées par l'Église et l'État.

#### **D. Les drogues et l'histoire contemporaines XIX et XX siècle**

Le XIXe siècle a été témoin de la découverte de substances telles que la morphine, la cocaïne et l'héroïne, conduisant à leur utilisation légale dans des préparations médicales (Sueur et al., 2000). Simultanément, la consommation d'alcool, autrefois tolérée, a commencé à être associée au prolétariat et aux groupes ethniques issus des populations immigrées, suscitant des préoccupations croissantes en tant que problème social.

Au cours du XXe siècle, les substances psychoactives autres que l'alcool ont été perçues comme une menace pour la santé publique. Un mouvement de prohibition antialcoolique et anti-opium s'est développé, porté par des leaders religieux et politiques adoptant des slogans moralistes et racistes. Bachmann et al. (1989) notent

même que deux mouvements de pensée antagonistes ont convergé durant la guerre contre la drogue : d'un côté, les féministes, un mouvement progressiste qui s'opposaient à l'aliénation alcoolique et aux violences conjugales liées à l'alcool, de l'autre, un mouvement archaïque et raciste, hostile aux étrangers (les « noirs », les « jaunes », les « chicanos ») et opposé à l'usage de plantes par certains groupes issus de l'immigration.

Au XXe siècle, la médecine scientifique institutionnelle a pris de l'ampleur, les médecins s'engagent de plus en plus dans le mouvement de contrôle des drogues et acquièrent une autorité prépondérante dans les discours sur la santé et l'usage des substances psychoactives. La pharmacologie moderne, sous l'égide de la biologie, a commencé à comprendre les effets de ces substances (Mac RAE, 1998), tandis que la recherche psychiatrique explorait les applications thérapeutiques des substances psychédéliques (Arveiller, 1989).

Dans un contexte de contrôle des drogues, les efforts juridiques se sont concentrés sur l'extension de la liste des substances prohibées, les regroupant toutes sous la même catégorie, malgré leurs caractéristiques chimiques distinctes et des effets différenciés. Cette approche a conduit à la diabolisation universelle de toutes les substances interdites, sans distinction, influençant ainsi la pensée scientifique. Toutes les drogues ont été considérées comme intrinsèquement dangereuses sur le plan physiologique et psychologique, promouvant ainsi l'idée que l'abstention était la seule voie raisonnable.

### **E. Résurgence contemporaine de l'usage des champignons hallucinogènes**

Au début des années 1950, Robert Gordon Wasson et Allan Richardson témoignèrent dans un article du magazine Life des propriétés psychoactives de psilocybes, lesquelles seraient mises à profit dans le cadre de rituel chamanique Mazatèques, peuple indigène du Mexique situé au nord de l'état de Oaxaca du Mexique. Roger Heim, qui à l'époque était le directeur du Museum d'histoires naturelles de Paris, décrira une nouvelle espèce, celle la même utilisée par les chamanes de cette région, *Psilocybe mexicana* R. Heim. La parution de cet article fut certainement le point de départ d'une popularité qui touchera d'abord les sphères universitaires, Timothy Leary et ses premières recherches cliniques portant sur la psilocybine et le récidivisme des prisonniers (Doblin, 1998), le cinéma et la

psychothérapie psychédélique de Cary Grant (Archie, 2024), l'écriture et la poésie de Kerouac dans son roman 'On the road' (Kerouac, 1957), et qui atteindra son paroxysme dans les nombreuses expériences transcendantales de Ken Kesey (Wolfe, 1968) ou son utilisation quasi générale au festival musical de Woodstock (Wadleigh, 1970).

Mais cette découverte a aussi permis l'émergence d'une nouvelle discipline, l'ethnomycologie, qui a ouvert des perspectives nouvelles sur la compréhension des aspects culturels et rituels associés à l'utilisation traditionnelle des champignons hallucinogènes. Wasson & Wasson (1957), par exemple, font le lien entre l'amanite tue-mouches, les rituels chamaniques et l'apparition des premières croyances (religion), notamment celle de l'Hindouisme. C'est en effet à travers leurs différentes enquêtes à la fois historique, anthropologique et linguistique qu'ils feront un parallèle entre les rituels du soma décrits dans le Rig veda et ceux des chamanes de Sibérie.

## **F. Impacts sociétaux**

En une période marquée par des tensions sociopolitiques, la consommation de psychédéliques était perçue comme un acte de rébellion contre une politique conservatrice en place. C'est en partie cette perception qui a conduit les autorités à interdire ce type de substances dès 1968, marquant le début de la "war on drugs" dirigée par le président américain Richard Nixon. A partir de 1970, la loi américaine classe la psilocybine, les psilocybes et le LSD au même rang que celui de l'héroïne, du cannabis ou de la cocaïne, c'est-à-dire dans la liste de l'**annexe 1** correspondant aux substances définies comme des drogues pouvant entraîner une forte dépendance et dénuées de propriétés thérapeutiques.

Cette guerre contre les drogues, initiée par Ronald Reagan durant son mandat de gouverneur de Californie puis menée par le gouvernement de Nixon, a finalement entravé considérablement, voire stoppé, toutes recherches médicales axées sur les propriétés thérapeutiques des psilocybes ou des substances hallucinogènes (Samorini, 2017).

## IV. Hallucinogènes : classification(s) et définition(s)

### A. Classification chimique des substances hallucinogènes

On distingue **sept groupes** de substances ayant des propriétés hallucinogènes (Sueur et al., 1999)

- Les **tryptamines** (DMT, psilocybine, ibogaïne) ;
- Les **phényléthylamines** ;
  - o Drogues naturelles psychédéliques (mescaline, amphétamines naturelles) ou drogue de synthèse (ecstasy, MDMA, 2C-B...)
  - o Les amphétamines
- Les **cannabinoïdes** ;
- Les **Béta-carbolines** ;
- Les **esthers** divers ;
  - o Glycolates naturels/synthétique
  - o Les arylhexylamines
  - o L'acide lysergique et ses dérivés synthétiques (LSD)
  - o Les alcaloïdes de l'*Amanita muscaria* (amanite tue mouche)
  - o Les kawalactones (kava-kava)
- Les **produits volatiles** (solvants, adhésifs, aérosols, agents nettoyants) ;
- Le **Gamma-hydroxy-butyrate** (GHB ou gamma-OH).

### B. Classification chimique des alcaloïdes hallucinogènes

La plupart des alcaloïdes sont des composés naturels contenant de l'azote et dont la structure et les propriétés varient considérablement. Ils peuvent être constitués d'un ou plusieurs cycles azotés, avec ou sans système aromatique. Certains alcaloïdes, comme la psilocybine et la mescaline, sont hallucinogènes, tandis que la plupart ont des propriétés pharmacologiques différentes, comme une augmentation de la vigilance, de la concentration, de la fréquence cardiaque pour la caféine et la nicotine ou un effet antalgique, euphorique, hypnotique pour la morphine. Notons, qu'à la différence de ces 3 alcaloïdes mentionnés ci-dessus, la psilocybine n'induit pas de dépendance ni de tolérance, de par son absence d'effet sur les récepteurs dopaminergiques. Cette caractéristique pharmacologique constituera, au sein des substances classées comme stupéfiants, une singularité extrêmement importante qui,

très probablement, a contribué à sa décriminalisation localisée ou à sa réhabilitation pour un usage strictement thérapeutique (voir chapitre I, partie C).

Parmi les alcaloïdes hallucinogènes, on distingue selon les structures chimiques :

- les **indolalkylamines** (tryptamines, carbolines et ergolines)
- plus rarement les arylalkylamines ou **phényléthylamines** (mescaline cf. peyotl)

Les structures mentionnées ci-dessus sont globalement de nature indolique ou d'inspiration indolique (ou désigné comme 'indole virtuel' ; Bruneton, 1993).

Exemple de groupement d'alcaloïdes hallucinogènes :

- **Tryptamines** : Psilocybine, DMT, 5-MeO-DMT.
- **Ergoline** : LSD, LSA.
- **Phényléthylamines** : MDMA, Mescaline, 2C-B.

Selon Sueur et al. (1999), la configuration chimique du substitut aromatique  $\text{CH}_2\text{-CH-NH}_2$  est la structure commune des alcaloïdes ayant des propriétés hallucinogènes. Ils se distinguent principalement par la nature de leur substituant aromatique :

- Il est de type **benzénique** pour les phényléthylamines (Fig. 10).

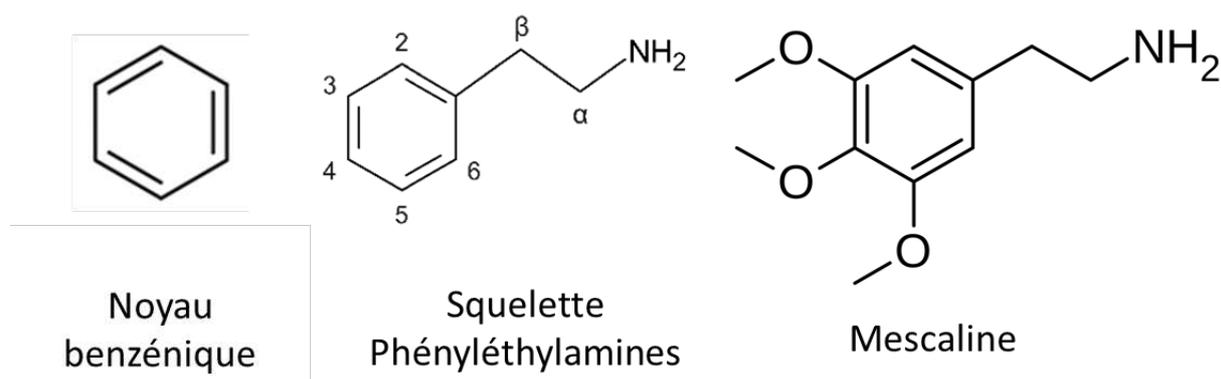


Figure 10 : Molécules possédant un noyau benzénique

- Il comprend un **noyau indolique** pour les tryptamines et les ergolines (dérivés du LSD ; Fig. 11)

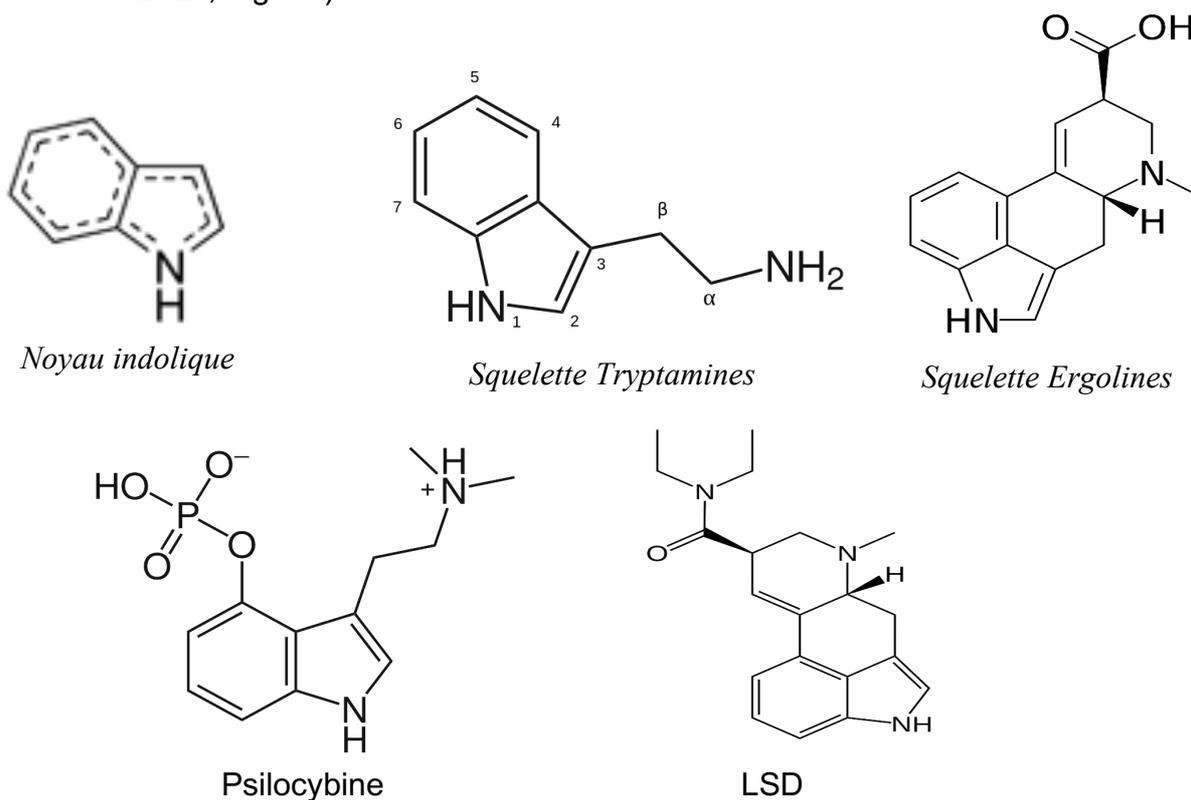


Figure 11 : Molécules possédant un noyau indolique

Ces structures chimiques au noyau indolique sont proches de celle du tryptophane (acide aminé précurseur de la sérotonine).

Dans les deux cas on retrouve des structures relativement analogues à celles des neuromédiateurs (neurotransmetteurs : sérotonine, adrénaline, noradrénaline ; Bruneton, 1993). A titre informatif, en **annexe 2** se trouve un tableau présentant les différentes substances actives de chaque famille d'hallucinogène.

## **C. Classification clinique des différents hallucinogènes.**

La classification des hallucinogènes repose sur une variété d'effets cliniques caractéristiques de chaque classe de substances psychotropes. Les hallucinogènes se divisent globalement en 4 catégories :

### **1. Les hallucinogènes dissociatifs**

La kétamine est un représentant notable de ce premier groupe puisqu'elle crée un état où l'individu semble se dissocier de son corps physique. Les expériences de type OBE (Out of Body Experience) sont souvent rapportées, et sont caractérisées par une perception séparée du corps et de l'esprit. Cette classe d'hallucinogènes agit principalement en bloquant les récepteurs glutamatergiques de type NMDA, entraînant des effets analgésiques et anesthésiques, mais aussi des altérations perceptuelles distinctes (Sueur et al., 1999).

L'acide iboténique ainsi que le muscimol, retrouvés dans l'amanite tue-mouches, sont, par ordre de citation, des analogues structuraux de la glutamine et de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique. Ils agissent en mimant l'action des neurotransmetteurs et se fixent respectivement sur leurs récepteurs post-synaptiques situés au niveau du système nerveux central (récepteur glutamatergique de type NMDA ou récepteur GABAergique), procurant euphorie et hallucinations (Hirsch, 2002).

### **2. Les entactogènes**

Dans cette catégorie, on retrouve la MDMA (ecstasy). Elle induit une libération accrue de sérotonine et de dopamine, favorisant des sensations d'euphorie, d'empathie et d'intimité accrue avec les autres. Ces composés sont souvent associés à des expériences sociales positives, mais ils nécessitent une attention particulière en raison de leurs potentiels effets néfastes sur la santé mentale et physique (Nichols, 2004).

### **3. Les hallucinogènes délirants**

Cette classe d'hallucinogènes regroupe la belladone et ses alcaloïdes anticholinergiques (atropine, scopolamine...) ainsi que le phencyclidine (PCP, parfois mieux connu sous la désignation 'Angel Dust'). Ils entraînent une altération mentale

marquée, caractérisée par une confusion mentale, des délires et une désorientation. Pour ce type d'hallucination, le sujet n'a pas '*conscience*' de vivre une expérience hors de la réalité (Soubrouillard, 2017). Certains de ces effets peuvent être attribués à des mécanismes d'intoxication aiguë. C'est pourquoi leur compréhension est essentielle pour évaluer les risques potentiels associés à leur utilisation (Nichols, 2004).

#### **4. Les hallucinogènes 'classiques' (psychédéliques)**

Les hallucinogènes classiques, tels que le LSD, la mescaline et la psilocybine, sont majoritairement issus des pratiques rituelles des sociétés chamaniques et se distinguent par leur capacité à induire des **altérations perceptuelles profondes**. Ces substances, qu'elles soient d'origine naturelle ou semi-synthétique, agissent principalement sur les récepteurs sérotoninergiques, ce qui induit des états modifiés de conscience et des hallucinations en entraînant une transformation marquée des perceptions visuelles, de l'odorat, du toucher et du goût (Sueur et al., 1999). Il est important de souligner que, contrairement aux délirrogènes, les hallucinations engendrées par ces substances se manifestent à des doses considérées non toxiques sur le plan physiologique (périphérique) et qu'elles n'altèrent pas la capacité à discerner le réel de l'irréel. Les effets psychédéliques des hallucinogènes classiques se superposent à l'expérience sensorielle existante de l'individu (Nichols, 2016). Si l'on ajoute à cela l'absence d'accoutumance et de dépendance, leur usage paraîtrait presque rassurante. Néanmoins, la sécurité de leur utilisation dépend fortement du contexte, comme indiqué par des chercheurs tels que Chambon (2009), Nichols (2004), et Halberstadt (2015). Malgré leur profil relativement sûr en termes de toxicité, des manifestations psychotiques peuvent survenir, soulignant la nécessité d'une utilisation encadrée et éclairée.

L'autre point important concernant ces hallucinogènes classiques réside dans leurs propriétés principalement sérotoninergiques. La compréhension de leur mécanisme d'action constitue une base importante pour appréhender les applications potentielles de ces substances dans le domaine de la psychopharmacologie, notamment en ce qui concerne les troubles de l'humeur et de l'anxiété.

## V. Hallucinations et sérotonine

### A. La sérotonine

#### 1. Rôle(s) et structure

La sérotonine est un neurotransmetteur stocké dans les vésicules neuronales. Il est libéré dans la fente synaptique axonale suite à un message électrique qui parcourt le neurone situé en amont de la synapse. Elle se fixe, alors, à des récepteurs de type sérotoninergique post-synaptique que l'on retrouve, par exemple, dans le système limbique (zone du cerveau qui gère les émotions) ou dans l'amygdale (structure responsable des sensations de peur ou d'anxiété).

Également appelée **5-Hydroxytryptophane** (5-HT), la sérotonine est synthétisée dans les neurones à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane (Fig. 12). Celui-ci est exclusivement fourni par l'alimentation (chocolat, œufs, bananes...) et présente une structure suffisamment lipophile pour traverser la barrière hémato-encéphalique et atteindre le système nerveux central. Une fois dans le névraxe, le tryptophane pourra être métabolisé pour former la sérotonine.

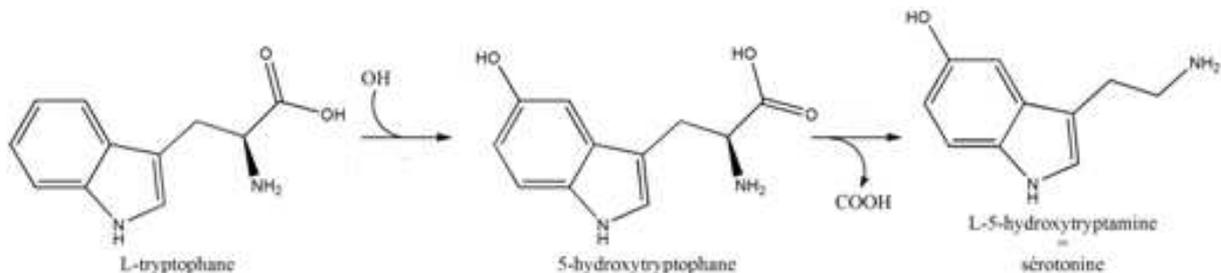


Figure 12 : Biosynthèse de la sérotonine  
Hydroxylation du tryptophane et décarboxylation donnant la 5-HT  
(Dybedal et al., 2013).

#### 2. Distribution

La sérotonine a son principal site de production dans le système nerveux central, plus spécifiquement dans les fibres des noyaux raphé dorsal et médian.

Au-delà de son implication dans le cerveau, la sérotonine se trouve également dans les **plaquettes sanguines** et les **cellules entérochromaffines** du tube digestif. Cette distribution explique ses effets systémiques, notamment son action cardiovasculaire. Elle engendre un effet inotrope et chronotrope positif, ainsi qu'une augmentation de la motilité intestinale susceptible de provoquer la diarrhée. La sérotonine agit également comme un inducteur de vomissements en stimulant les

terminaisons vagales de l'*Area Postrema*, qui constitue la "zone de déclenchement des récepteurs chimiosensibles" (centre du vomissement) (4).

### 3. Le système sérotoninergique

Le système dans lequel est impliqué ce neurotransmetteur est le système sérotoninergique. Il a pour fonction la régulation de plusieurs processus vitaux tels que :

- Le cycle veille/sommeil.
- L'appétit.
- L'humeur (en agissant comme antidépresseur).
- L'activité sexuelle.
- La nociception (perception douloureuse).
- La thermorégulation.

D'après les conclusions de l'étude de Winkelman (2014), ce système fonctionne comme un neuro-modulateur, influençant la libération d'autres neuromédiateurs tels que la noradrénaline et la dopamine. Par exemple, l'activation sérotoninergique des voies dopaminergiques mésolimbiques pourrait à la fois augmenter ou diminuer la libération de dopamine en fonction des récepteurs activés.

### 4. Sérotonine et récepteurs sérotoninergiques

#### a) Les récepteurs sérotoninergiques

Lorsque la sérotonine se retrouve dans la fente synaptique, elle se fixe aux récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques afin de libérer un message au prochain neurone qui sera soit excitateur, soit inhibiteur. La variabilité des effets s'explique par le fait qu'il existe, en effet, plusieurs types de récepteurs sérotoninergiques.

Selon Fantegrossi & Murnane (2008), il existe **7 types** de récepteurs différents allant de 5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub> avec 14 sous-types ayant chacun une affinité différente pour la sérotonine, ainsi qu'une localisation variée au niveau neuronal (pré- ou post-synaptique) et au niveau de la topographie cérébrale globale (Baumeister et Barnes, 2014).

## b) Métabolisation de la sérotonine

La sérotonine fixée sur les récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques sera dégradée par la **monoamine oxydase** (MAO) située dans les mitochondries neuronales. Cette dégradation forme un métabolite qui est l'acide 5-hydroxyindolacétique (**5-HIAA**). C'est également ce métabolite qui permet d'évaluer l'activité des neurones sérotoninergiques en mesurant sa présence dans le liquide céphalorachidien (LCR) ou dans les urines, offrant ainsi un indicateur précis de leur fonctionnement **(5)**.

## 5. Sérotonine, antidépresseurs et dépression

La sérotonine, lorsqu'elle se lie à son récepteur, peut également être régulée par un système de recapture qui participe à la régulation de la neurotransmission synaptique. Dans ce cas, elle est à nouveau captée pour être transportée vers la membrane présynaptique où elle est réutilisée en cas de besoin. Ce système de recapture est la cible de certains médicaments, tels que les ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine), car leur inhibition renforce l'action de ces neurotransmetteurs. C'est le cas de la fluoxétine, qui inhibe la recapture de la sérotonine. Dans le cas de l'imipramine, un autre antidépresseur dont la nature est tricyclique, c'est la recapture de la noradrénaline qui est inhibée, tandis que pour la venlafaxine, elle inhibe la recapture à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline.

Parmi tous les transporteurs existants, ceux associés aux catécholamines mentionnées ci-dessus sont les suivants :

- Transporteurs de la sérotonine : SERT ;
- Transporteurs de la noradrénaline : NET ;
- Transporteurs de la dopamine : DAT.

Ces explications améliorent notre compréhension des mécanismes physiologiques impliqués dans les symptômes dépressifs, même si l'intégralité du mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidée (Vibert, 2019). Par exemple, l'origine physiologique des perturbations cognitives liées à la dépression reste encore très floue.

## 6. Sérotonine et syndrome sérotoninergique

Dans le cadre d'une stimulation excessive des récepteurs sérotoninergiques, une libération trop importante de sérotonine dans la fente synaptique du neurone peut engendrer ce que l'on appelle un "syndrome sérotoninergique" (Boyer & Shannon, 2005). Ce syndrome est caractérisé par une triade de symptômes :

- Altération de l'état mental (confusion, délire, agitation).
- Hyperactivité autonome (tachycardie, hypertension, hypersudation, diarrhée, hyperthermie).
- Anomalies neuromusculaires (tremblements, frissons, hyperréflexie, akathisie, mydriase).

Selon Boyer & Shannon (2005), les symptômes du syndrome sérotoninergique diffèrent selon son intensité : s'il est faible à modéré on observera plutôt un manque de coordination motrice ou de la confusion, tandis que s'il est modéré à sévère, les symptômes observés seront l'hyperthermie, des myoclonies et/ou des diarrhées.

## 7. Récepteurs sérotoninergiques et hallucinogènes

### a) Mécanismes d'action

Les premières hypothèses sur le lien entre la sérotonine et les hallucinogènes émergent dans les années 1950. Les chercheurs envisagent que ces substances pourraient influencer les processus hallucinatoires en agissant sur les récepteurs sérotoninergiques du cerveau. Des observations expérimentales, telles que l'augmentation de la concentration cérébrale de sérotonine après l'administration de LSD en 1961, soutiennent cette hypothèse (Nichols, 2004).

Les études électrophysiologiques sur des modèles animaux et humains, ainsi que les recherches sur la kétansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, confirment que les hallucinogènes agissent principalement sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>, induisant un mécanisme **d'agonisme partiel ou total** (Tassin, 1992 ; Vollenweider, 1998 ; Sueur, 1999).

Des études montrent que les indole-alkylamines, dont la **psilocybine**, agissent comme agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, et 5-HT<sub>2C</sub>, avec une affinité plus grande pour les récepteurs **5-HT<sub>2A</sub>** (McKenna et al., 1990 ; Winter et al., 2007).

Des recherches sur des rats révèlent que la psilocybine agit en se liant aux récepteurs 5-HT post-synaptiques, levant l'inhibition exercée sur les neurones noradrénergiques et conduisant à une hyperactivation responsable des altérations perceptives (Aghajanian, 1994).

Parallèlement, des études cérébrales indiquent que la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> induit la libération de glutamate par les cellules pyramidales du cortex préfrontal, contribuant ainsi aux effets psychédéliques sur la perception et l'humeur (Burdick, 2013 ; Bogenschutz, 2016).

Malgré ces avancées, les connaissances pharmacologiques actuelles sur les hallucinogènes demeurent incomplètes. Il est clair cependant que leurs effets périphériques et centraux sont liés à leur action en tant qu'agonistes des récepteurs à la sérotonine, simulant ainsi une libération accrue de sérotonine dans la fente synaptique. Contrairement à la majorité des traitements antidépresseurs classiques qui bloquent le système de recapture via les transporteurs (SERT, NET) sans avoir d'action agoniste directe, les hallucinogènes classiques présentent des activités psychodysléptiques qui actuellement les écartent de la liste des médicaments antidépresseurs.

**b) Effets psychodysléptiques des hallucinogènes d'après**  
Soubrouillard (2017).

Les hallucinogènes psychédéliques agissant sur le système sérotoninergique peuvent avoir différents effets :

- **Altérations de la perception sensorielle** : les perceptions visuelles sont souvent intensifiées, avec des distorsions géométriques, des motifs kaléidoscopiques et des couleurs saturées. Les sensations tactiles et auditives peuvent également être altérées, créant des expériences sensorielles inédites.
- **Dissolution de l'égo** : les hallucinogènes ont la capacité de désintégrer temporairement le sens de soi individuel. Cela peut mener à une expérience de fusion avec l'univers ou d'unité avec tout ce qui existe. Cette dissolution de l'ego peut être à la fois libératrice et angoissante, mais elle a souvent été associée à des transformations positives et à des changements de perspectives durables.

- **Expériences mystiques** : des expériences mystiques sont souvent rapportées, caractérisées par un sentiment de connexion profonde avec le divin, le sacré ou le transcendant. Ces expériences peuvent provoquer des réflexions profondes sur la nature de l'existence, de la spiritualité et de la réalité.
- **Transformation de la pensée** : les schémas de pensée habituels sont altérés sous l'influence des hallucinogènes. Les associations d'idées deviennent non linéaires, ce qui peut donner lieu à des pensées créatives et à des 'insights' profonds. Cependant, cela peut également causer des difficultés à maintenir une pensée cohérente dans le cadre de la réalité quotidienne.
- **Facteurs contextuels et individuels** : les effets sont influencés par le contexte dans lequel les hallucinogènes sont consommés, ainsi que par la personnalité et l'état émotionnel de l'individu. Des environnements sécurisants et des intentions positives peuvent favoriser des expériences bénéfiques, tandis que des contextes stressants peuvent mener à des expériences négatives, telles que des « bad-trips ».

### c) Altérations de l'activité cérébrale et hallucinogènes 'classiques'

L'exploration des effets des hallucinogènes sur l'activité neuronale repose sur l'utilisation de diverses techniques d'imagerie, telles que **l'IRMf** (Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) et la technique **BOLD** (Blood Oxygen Level Dependent). Par exemple, une étude menée par Carhart-Harris (2012) a utilisé l'IRMf pour examiner l'activité cérébrale au repos après l'administration de psilocybine par voie intraveineuse. Celle-ci a révélé une réduction de l'influx sanguin et du signal BOLD c'est-à-dire une diminution notable de l'activité cérébrale au niveau du **cortex cingulaires antérieur et postérieur**, du **cortex préfrontal médian**, du **thalamus** et de **l'hypothalamus**.

Ces altérations de l'activité cérébrale induites par les hallucinogènes révèlent l'influence spécifique de ces substances sur certains réseaux neuronaux, notamment le **réseau cérébral par défaut**. Ce réseau, impliqué dans la pensée introspective, la conscience de soi et la construction de l'identité, est perturbé par les hallucinogènes, ce qui peut expliquer la dissolution de l'ego et les expériences de fusion avec l'environnement ou l'univers, observées lors de l'ingestion de ces substances.

Parallèlement, les hallucinogènes peuvent également **affaiblir le réseau de contrôle exécutif**, ce qui peut contribuer à la pensée divergente et à la créativité accrue observées sous leur influence, tout en rendant plus difficile la réalisation de tâches nécessitant une concentration et une planification rigoureuses. De même, les hallucinogènes **amplifient le réseau de salience** dont la fonction est d'attribuer de l'importance aux stimuli et aux expériences. Cela pourrait expliquer l'accentuation des perceptions sensorielles et la tendance à considérer certains éléments comme significatifs ou profonds pendant l'expérience.

Selon Bogenschutz & Johnson (2016), il existe une **augmentation de la connectivité entre le réseau cérébral par défaut et le réseau de salience**, ce qui serait à l'origine d'un état d'éveil où la distinction entre phénomènes extérieurs et réflexion interne est floue (Ruck, 1979 ; Carhart-Harris, 2013)

On peut également mentionner que les hallucinogènes ont été associés à une augmentation de la connectivité entre les réseaux cérébraux normalement distincts. Cette augmentation pourrait expliquer les expériences de pensée non linéaire, les associations d'idées inhabituelles, ainsi que les états de conscience modifiés (Ljuslin, M. et al., 2017).

Enfin, des études suggèrent que certaines altérations de la connectivité cérébrale induites par les hallucinogènes peuvent persister même après que les effets subjectifs aient diminué. Cela ouvre la porte à des changements à plus long terme dans la perception et la cognition (Ljuslin, M. et al., 2017).

## **VI. La psilocybine**

### **A. Structure chimique et classification**

La psilocybine et la psilocine ont été isolées et identifiées par Albert Hofmann à partir de sporophores de *Psilocybe semilanceata*, puis synthétisée pour la première fois en 1958.

Comme cité précédemment dans notre étude, ces deux principes actifs présents dans les champignons hallucinogènes du genre psilocybe sont des dérivés indolique, la psilocybine (4-phosphoryloxy-N, N-diméthyltryptamine) et son métabolite actif la psilocine (4-hydroxy- N, N-diméthyltryptamine). Elles appartiennent au groupe des **tryptamines** hallucinogènes, de par leur structure indole-alkylamine substituée. La

psilocybine est un composé de petite taille dont la structure est proche de celle du tryptophane (Fig. 13 ci-dessous).

## B. Distribution

Dans son étude toxicologique et mycologique des champignons hallucinogènes d'Europe et d'Amérique, Courtecuisse (2004) établit une liste regroupant environ 150 espèces de champignons hallucinogènes des deux continents, en se basant sur 280 références bibliographiques. La majorité de ces espèces appartiennent au genre *Psilocybe* et contiennent au moins l'un des composants hallucinogènes, tels que la **psilocybine** et la **psilocine** (Schultes & Hofmann, 1993 ; De Smet, 1996). Selon Courtecuisse (2004), les principaux champignons hallucinogènes en Europe sont le *Psilocybe semilanceata* et le *Panaeolus cinctulus*, tous deux renfermant de la psilocybine et de la psilocine.

## C. Biosynthèse

Selon Nichols (2016), la psilocybine est une pro-drogue qui sera métabolisée par déphosphorylation, in vivo, en **psilocine**. Cette dernière molécule constitue l'agent actif au niveau du système nerveux central.

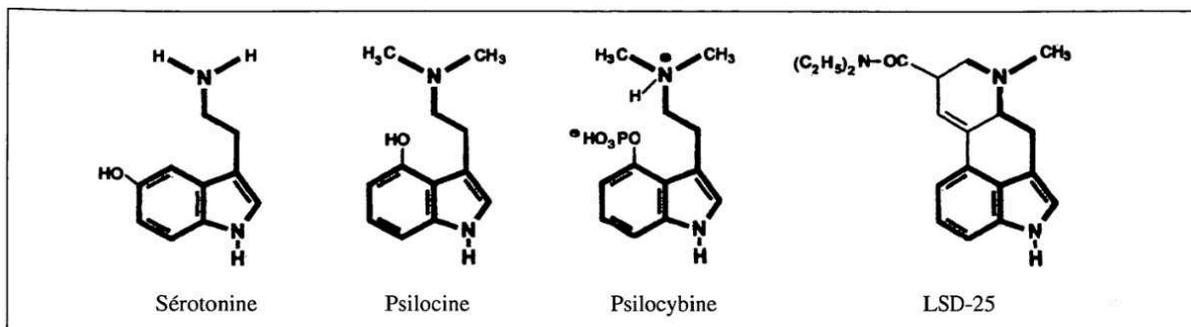


Figure. 13 : Formules planes développées de la psilocybine et de la psilocine comparées à la sérotonine et au LSD (Courtecuisse et al., 2004).

### 1. Biosynthèse dans le mycélium

Selon les recherches menées par Deveaux et al. (1998) ainsi que Gartz (1990), la **tryptamine** subit au sein du mycélium un processus de méthylation, puis de phosphorylation, formant ainsi la **baeocystine**. A partir de celle-ci, il en résulte un équilibre dynamique entre les réactions de méthylation et déméthylation qui aboutiront dans le premier cas à la formation de la **psilocybine** et, dans le second cas, à celle de la **norbaeocystine**.

À partir de la psilocybine, un processus de déphosphorylation s'opère, tant au sein du champignon qu'après ingestion par l'Homme, conduisant à la production de **psilocine** (Fig. 14).

Ces étapes métaboliques complexes illustrent le chemin biochimique intriqué suivi par les composés actifs des champignons hallucinogènes au cours de leur développement et de leur interaction avec l'organisme humain.

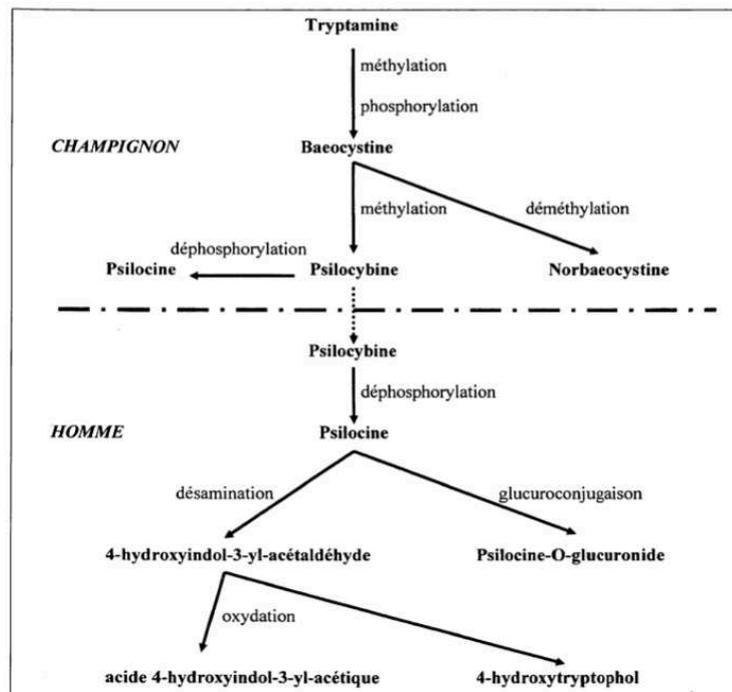


Figure 14 : Biosynthèse de la psilocybine dans le mycélium et le métabolisme de l'Homme (Courtecuisse et al., 2004).

## 2. Quantité dans le sporophore

Il est difficile d'établir des taux nets et précis de psilocybine dans les sporophores des champignons, en raison de la variation des concentrations en fonction de divers facteurs environnementaux et biologiques. Une étude menée par Brenneisen et Borner (1988) a cherché à déterminer le pourcentage de psilocybine dans les sporophores de *Psilocybe semilanceata*.

Dans cette étude, 52 échantillons de *Psilocybe semilanceata*, collectés entre 1983 et 1987 en Suisse et dans d'autres pays, ont été analysés pour quantifier la psilocybine et la baeocystine, deux dérivés tryptaminiques majeurs. Les teneurs en psilocybine variaient de 0,21 % à 2,02 %, avec une moyenne de 1,01 %, tandis que celles en baeocystine allaient de 0,05 % à 0,77 %, avec une moyenne de 0,37 %.

Une analyse plus détaillée a révélé que les niveaux de ces alcaloïdes différaient selon les localités géographiques et les cycles de végétation. Par exemple, les échantillons de certaines localités montraient une variation significative des niveaux d'alcaloïdes d'une année à l'autre, tandis que d'autres localités présentaient des variations beaucoup plus faibles. De plus, il a été observé que la psilocybine est généralement plus concentrée dans les stipes que dans les chapeaux des champignons, bien que ce phénomène puisse varier selon la localisation.

En termes de matières fraîches et séchées, les concentrations peuvent également varier. Par exemple, si l'on calcule, une dose minimale procurant des effets psychoactifs pourrait être obtenue avec environ 1 à 2 grammes de champignons séchés, ce qui correspondrait dans le cadre de cette étude à une teneur en psilocybine comprise entre 0,21 % et 2,02 %. Cela signifie que pour une dose efficace, la quantité de psilocybine peut varier de 2,1 mg à 20,2 mg par gramme de champignon séché.

En conclusion, cette étude met en évidence des variations géographiques et temporelles importantes dans le dosage de la psilocybine dans les sporophores de *Psilocybe semilanceata*, soulignant l'importance de ces facteurs dans l'analyse des composés psychotropes de ces champignons.

## **D. Pharmacocinétique de la psilocybine chez l'Homme**

### **1. Absorption**

Une fois ingérée, la psilocybine est rapidement déphosphorylée en psilocine par des enzymes de la muqueuse intestinale, phosphatase alcaline et estérase non spécifiques. La biodisponibilité orale de la psilocine est de 52,7% ± 20% et son absorption se fait par le **jéjunum** et le **colon** pour ensuite diffuser dans tous les organes (Hasler et al. 1997).

### **2. Distribution**

Dans le corps humain, et après administration orale à jeun, la psilocine et la psilocybine sont détectées dans le sang après **20 à 40 minutes**. Cela marque une augmentation rapide des niveaux plasmatiques suivie d'une phase de plateau d'environ 50 minutes (Passie et al., 2002).

La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) de la psilocine varie selon les individus, mais se situe en moyenne autour de 80 minutes après l'ingestion orale

(Hasler et al., 1997). Ces deux molécules peuvent être détectées dans le plasma pendant plus de six heures (Tyls et al., 2014).

### 3. Métabolisme

Environ la moitié de la dose de psilocybine ingérée (50% +/- 20%) est métabolisée en psilocine. Cette transformation se produit essentiellement au niveau **intestinal**, où la psilocybine est rapidement déphosphorylée par les enzymes de la muqueuse intestinale, les phosphatases alcalines et les estérases non spécifiques (Hasler et al., 1997 ; Deveaux et al., 1998).

La psilocine est ensuite transformée en 4-hydroxyindole-acétaldéhyde (4-HIA) par désamination, puis en acide 4-hydroxyindole-3-acétique (4-HIAA) et également en 4-hydroxytryptophol (métabolites) par oxydation (fig. 14).

Parallèlement, une glucuroconjugaison de la psilocine produit de la psilocine-O-glucuronide, prédominante dans les urines (Hasler et al., 1997 ; Sticht et al., 2000).

### 4. Élimination

La demi-vie d'élimination de la psilocybine est de 50 minutes, tandis que la demi-vie de la psilocine dans le plasma est de 2,5 heures après ingestion orale de psilocybine et de 1,23 heure après administration intraveineuse (Tylš et al., 2014).

L'élimination de la psilocybine non métabolisée (3 à 10%) ainsi que de la psilocine et de ses métabolites glucuronidés se fait principalement par **voie rénale**. Les deux tiers de l'excrétion rénale de la psilocine se produisent dans les 3 heures suivant l'ingestion orale (Passie et al., 2002 ; Fig. 15), et elle est complètement éliminée de l'organisme en 24 heures (Tylš et al., 2014).

## E. Effets de la prise de psilocybine

La prise de psilocybine chez l'homme entraîne de nombreux effets qu'il est préférable de connaître pour garantir la sécurité des patients. L'un des principaux risques est celui de déclencher un 'bad trip' que l'on détaillera par la suite et dont le seuil d'apparition est **très variable d'un individu à l'autre**.

En effet, comme mentionné précédemment, il existe une grande variabilité interindividuelle quant à la métabolisation et l'élimination de la psilocybine. Par

conséquent, cela entraîne une variabilité dans les effets ressentis (effets psychiques) par les consommateurs. Ces effets dépendent principalement de la dose ingérée, mais aussi de l'environnement du sujet. Un environnement positif (lieu calme, sécurisé, avec des personnes bienveillantes) augmente les chances d'une expérience positive, et vice versa.

## 1. Temps d'incubation

En général, les symptômes se développent au moment de l'apparition de la psilocybine dans le plasma, soit dans les 20 à 40 minutes après la prise orale, avec un maximum des effets entre 60 et 90 minutes. Les effets durent en moyenne 4 heures. Les effets principaux disparaissent généralement dans les 6 à 8 heures, et tout disparaît complètement au bout de 24 heures (Tylš et al., 2014).

En cas d'administration intraveineuse de la psilocybine, les effets subjectifs commencent après 1 à 2 minutes, atteignent le maximum après 4 à 5 minutes et durent seulement 15 à 30 minutes, ce qui indique une distribution plus rapide dans le corps (Passie et al., 2002).

## 2. Pour quelles doses

### a) Effets périphériques

La dose orale minimale provoquant un effet sympathomimétique non hallucinogène varie selon les individus, mais elle est estimée entre 3 et 5 mg (per os). La dose efficace de psilocybine administrée par voie orale est de 0,045 à 0,429 mg/kg (Tylš et al., 2014). À des doses supérieures, les effets somatiques apparaissent en premier, suivis par les effets sensoriels, émotionnels et des hallucinations.

### b) Effets centraux

Les premiers effets centraux apparaissent à des concentrations plasmatiques de 4 à 6 ng/mL (Passie et al., 2002). Les **effets complets** se manifestent 60 à 90 minutes après l'ingestion de doses de psilocybine comprises entre **8 et 25 mg** (Tylš et al., 2014). De faibles doses provoquent une somnolence et accentuent l'humeur préexistante. Des doses moyennes induisent un état de conscience altéré contrôlable, et des doses élevées entraînent une forte expérience psychédélique (Tylš et al., 2014).

Les hallucinations (décrites dans le chapitre V-A.7.) surviennent après l'ingestion de 5 à 15 g de champignons, ce qui correspond à 10 à 20 sporophores secs ou encore 4 à 25 mg de psilocybine (Courtecuisse & Deveaux, 2004). Selon Benitez (1995), les mêmes effets hallucinatoires peuvent être obtenus avec seulement 1 mg de psilocybine administrée par voie intraveineuse.

En 1996, Gérault propose une échelle de toxicité avec les effets produits selon la dose de psilocybine administrée et son équivalent en sporophores (Tableau n°3) :

N de sporophores (masse)	Dose estimée de psilocybine	Effets attendus
5 (1g)	5-10 mg	Dose minimale efficace
10 (2g)	10-20 mg	« Voyage » moyen à bon
20 – 40 (4-8 g)	20-80 mg	Très bon « voyage »
60 (12 g)	60-120 mg	Mauvais « voyage »

Tableau n°3 : présenté dans l'annale de toxicologie analytique de 2004 (R. Courtecuisse & M. Deveaux)

### c) **Bad trip**

Un "bad trip" se produit lorsqu'une personne a une expérience désagréable ou négative après avoir pris des substances hallucinogènes comme le LSD, la psilocybine ou le DMT. Les doses entraînant un « bad trip » sont difficiles à évaluer. Il n'existe pas de dose seuil universelle pour provoquer un bad trip ; cela dépend de nombreux facteurs individuels et contextuels. Les risques augmentent avec la dose, mais même de faibles doses peuvent induire des expériences négatives dans certaines conditions (selon l'environnement et l'état d'esprit de l'utilisateur). Il est crucial de prêter attention à l'état mental de l'utilisateur et à l'environnement de consommation pour minimiser ces risques.

## 3. **Nature des effets**

### a) **Effets périphériques**

Les effets somatiques sont caractérisés par :

- Augmentation de la fréquence cardiaque ;
- Modification de la pression artérielle ;
- Mydriase ;
- Érection pileuse ;
- Légère élévation thermique ;

- Congestion faciale ;
- Nausées ;
- Sécheresse buccale ;
- Asthénie et somnolence (la plupart du temps, persistent parfois pendant 24h) ;
- Augmentation de la diurèse ;
- élévation des transaminases (Ivyer, 1984 et Borowiak et al., 1998).

D'autres symptômes somatiques courant peuvent apparaître tels que : des vertiges, faiblesse, tremblements, nausées et vomissements, somnolence, bâillements, paresthésie, vision floue.

Toutefois, quelle que soit la dose, la psilocybine n'affecte pas l'équilibre ionique, la glycémie ou le cholestérol mais elle augmente les taux de prolactine et à forte dose, les taux de cortisol, de corticotrophine et de thyrotrophine (Tylš, F., et al., 2014).

#### b) Effets centraux

Ces effets incluent des altérations sensorielles et émotionnelles, qui peuvent varier d'une prise à l'autre en fonction de la dose ingérée, de l'état psychologique du sujet et de sa préparation mentale aux effets. Ils se manifestent par :

- Exagération des réflexes ostéo-tendineux ;
- Équilibre et coordination motrice perturbées ;
- Troubles hyperesthésiques ;
- Modification de l'humeur (euphorique et dysphorique, la phase dépressive alterne avec l'euphorie) ;
- Hallucinations visuelles : phosphènes, kaléidoscopes, mosaïques ;
- Hallucinations auditives : acouphènes ;
- Hallucinations tactiles, somesthésiques (Shulgin, 1997 ; Pedersen-Bjergaard, 1998) ;
- Perturbation de la perception des couleurs, du temps et de l'espace ;
  - o Ce sont des phénomènes de synesthésie, par exemple les couleurs ont une odeur. Le sujet est incapable de le décrire sur le coup, ça n'est qu'une fois l'effet passé qu'il est capable de le définir.

Ces effets sensoriels et émotionnels peuvent bénéficier d'un traitement symptomatique par tranquillisants, anxiolytique tels que des benzodiazépines par exemple. Cela peut être utile en cas de survenue d'un « bad-trip » lors d'une thérapie.

### c) Effet d'un « Bad trip ».

Pendant un bad trip, une personne peut se sentir anxieuse, paranoïaque, confuse, effrayée ou avoir des hallucinations terrifiantes. Ces sensations peuvent être très intenses et déroutantes, et peuvent faire naître des sentiments d'insécurité, de désespoir ou de perte de contrôle (Johnson et al. 2008).

## F. Risques liés à la psilocybine

Lors de la consommation de psilocybine, les effets secondaires physiques sont moins fréquents que les effets psychiatriques et psychologiques (Tylš et al., 2014).

### 1. Risque physiologiques et toxicologiques

La littérature rapporte peu d'effets indésirables graves lors de la consommation de psilocybine. Toutefois, une augmentation de la pression artérielle et une cardiotoxicité liée à la phényléthylamine, notamment présente dans *Psilocybe semilanceata*, ont été rapportées (Beck et al., 1998 ; Griffiths et al., 2011). Une tolérance temporaire peut se développer après plusieurs jours d'utilisation, mais aucun cas de dépendance n'a été confirmé (Peden et al., 1981 ; Granger, 2002). Des études telles que celle de Hollister et al. (1961) n'ont rapporté aucune anomalie notable des effets somatiques après une administration continue de psilocybine pendant 21 jours.

Les intoxications mortelles sont exceptionnellement rares, avec moins de 5 cas rapportés au cours des cinquante dernières années (Karch, 2002). Les décès sont généralement attribués à des causes indirectes telles que des accidents survenus pendant l'état d'hallucination et ne sont pas directement liés à la toxicité de la psilocybine. Pour être documentés comme décès dus à la consommation de champignons hallucinogènes, il faut que la consommation soit confirmée et connue, ce qui est rare.

Il est difficile d'estimer la dose létale de psilocybine chez l'Homme, mais elle est beaucoup plus élevée que la dose psychoactive. Dans les essais cliniques, les doses administrées n'ont pas dépassé 0,429 mg/kg, soit 30 fois moins que la DL50 pour les lapins (12,5 mg/kg). Il faudrait manger environ 19 grammes de drogue pure ou consommer son poids corporel en champignons frais contenant de la psilocybine pour provoquer la mort (Tylš et al., 2014).

## 2. Risques liés au bad trip

Les conséquences d'un "bad trip" varient en fonction de la réaction individuelle et de la gravité de l'expérience. Parfois, les effets sont temporaires et disparaissent lorsque les effets de la substance s'estompent. Cependant, un "bad trip" peut avoir des répercussions durables sur la santé mentale et émotionnelle, pouvant entraîner un stress post-traumatique, une anxiété persistante, voire une dépression (Johnson et al., 2008).

### a) Pendant :

Bien que les cas de suicide ou de tentative concernent principalement la prise de LSD, des incidents liés à la consommation de psilocybine ont également été rapportés, tels que le cas d'un jeune homme de 18 ans, sans antécédents médicaux ni psychiatriques, qui s'est suicidé en se défenestrant après avoir ingéré uniquement des psilocybes (Honyiglio et al., 2019).

Un décès suite à la consommation d'une dose extrême de *Psilocybe semilanceata* a été décrit, avec des taux plasmatiques de psilocine mesurés à 4 µg/mL (Tylš et al., 2014).

### b) Après :

#### (1) Risques psychiatriques

Les risques psychiatriques après un bad trip incluent l'anxiété, les expériences paranoïaques, la déréalisation, la dépersonnalisation, les expériences désagréables de longue durée, les réactions psychotiques, et plus rarement, un syndrome post-hallucinatoire persistant (HPPD).

Ces troubles psychologiques sont rares et souvent associés à une prédisposition de la personnalité. Par exemple, la prévalence des symptômes psychiatriques prolongés après la prise d'hallucinogènes sérotoninergiques chez des milliers de sujets sains et de patients psychiatriques est respectivement d'environ 0,08% et 0,18%. Les tentatives de suicide concernent surtout les patients psychiatriques (0,12%) et peu aboutissent (0,04%).

#### (2) Flashback et HPPD

Les flashbacks et le HPPD (Hallucinogen Persisting Perception Disorder), défini comme la présence continue de troubles de la perception visuelle similaires à ceux

induits par la consommation d'hallucinogènes (Tylš et al., 2014), sont des conditions où les individus revivent des expériences perceptuelles similaires à celles vécues sous l'influence de la psilocybine, même après avoir cessé de consommer la substance. Les flashbacks, généralement de courte durée, peuvent être déclenchés par le stress, la fatigue ou d'autres substances psychoactives. En revanche, le HPPD est une condition plus persistante, caractérisée par des perturbations visuelles continues telles que des halos, des motifs géométriques ou des images persistantes. Bien que le HPPD soit rare, il peut être invalidant et nécessiter une intervention médicale. Sa prévalence est estimée à quelques cas par million d'utilisateurs (Tylš et al., 2014).

## **VII. La dépression**

### **A. Généralités**

#### **1. Définition**

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la dépression est un trouble mental fréquent qui affecte environ 5 % des adultes à l'échelle mondiale.

En France, la prévalence est de 10 % chez les personnes âgées de 18 à 75 ans, avec une prédominance chez les femmes, qui présentent 1,5 à 3 fois plus de cas que les hommes. Malgré ce déséquilibre, selon le Manuel Diagnostique et Statistiques des Troubles Mentaux – 5 (DSM-5), il n'y a pas de différence nette entre les genres pour les symptômes, l'évolution, la réponse au traitement ou le retentissement fonctionnel de la maladie. La dépression est un handicap qui a un impact sur la productivité au travail, les relations sociales, amicales et familiales ainsi que sur la participation à la vie locale. En ce sens, elle contribue à la charge mondiale de morbidité<sup>2</sup> car le trouble dépressif est associé au risque suicidaire : environ 30% à 50% des tentatives de suicide sont secondaires à un épisode dépressif caractérisé, et 80% des personnes passant à l'acte ont ce trouble dépressif au moment des faits.

---

<sup>2</sup> C'est un indicateur de santé développé par l'OMS, Harvard et la Banque Mondiale pour quantifier la perte de vie ou d'activité humaine pour cause de décès précoce, de maladie et d'incapacité.

## 2. Facteurs de risques

Selon Vibert (2019), l'épisode dépressif caractérisé est multifactoriel : les facteurs de risques sont d'ordre génétique et environnemental. Ces facteurs de risques sont multiples et de nature différente. Selon le DSM-V ils sont dû :

- Au **tempérament** ;
  - o Le névrosisme (affectivité négative) à niveau élevé rend l'individu plus à risque de développer des épisodes dépressifs en réponse à des événements de vie stressante.
- A un **faible niveau social-économique** ;
- A d'**autres troubles psychiatriques** comme par exemple les troubles addictifs, troubles anxieux ou de la personnalité borderline ;
- Aux **pathologies**, non psychiatriques : les affections médicales chroniques ou handicapantes (diabète, obésité morbide, maladie cardiovasculaires) compliquent les épisodes dépressifs et ont plus de risques de devenir chronique ;
- A des **expériences traumatiques** dans l'enfance ;
- A des antécédents personnels d'épisode dépressif caractérisé ;
- A des antécédents familiaux de troubles dépressifs récurrents.

## 3. Diversité de la dépression

Selon le Manuel Diagnostique et Statistiques des Troubles Mentaux – 5 (DSM-5), il existe plusieurs types de troubles dépressifs :

- Le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle ;
- Le trouble dépressif caractérisé (incluant l'épisode dépressif caractérisé) ;
- Le trouble dépressif persistant (dysthymie) ;
- Le trouble dysphorique prémenstruel ;
- Le trouble dépressif induit par une substance, un médicament ;
- Le trouble dépressif dû à une affection médicale ;
- Le trouble dépressif autre spécifié et le non spécifié.

Ces différents troubles ont en commun plusieurs caractéristiques tels que la présence d'une **humeur triste**, vide ou irritable accompagnée de modifications somatiques et cognitives perturbant les capacités et le fonctionnement de l'individu. Par exemple, le **manque d'appétit**, de **sommeil** ainsi qu'une **perte d'intérêt** et de

plaisir pour des activités normalement agréables, voire enrichissantes pour la personne (Laurent & Vandiel, 2016).

Il est nécessaire de préciser que dans la pratique clinique et psychiatrique, l'humeur se réfère aux variations de l'état psychique. Bien qu'une période de stress puisse déclencher des troubles de l'humeur, les événements extérieurs, eux, n'entraînent que des variations émotionnelles. Selon Scherer (2001), on oppose les épisodes brefs d'adaptation à des stimuli transitoire (peur, joie, tristesse) aux phénomènes affectifs durables dans le temps (motivation ou humeur). C'est pourquoi, pour caractériser un trouble dépressif certaines conditions doivent être remplies.

## **B. Le trouble dépressif caractérisé (TDC)**

### **1. Définition**

Le diagnostic du TDC repose sur une évaluation clinique qui, selon le DSM-5, repose sur plusieurs critères de caractérisation : Cf. **annexe n°3**.

#### **Critère A :**

- Présence quotidienne d'au moins 5 des symptômes suivants pendant une durée d'au moins deux semaines, avec une modification par rapport à l'état antérieur.
  - **Humeur dépressive.**
  - **Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir.**
  - **Perte ou gain de poids (5%) sans régime, ou augmentation ou diminution de l'appétit.**
  - **Insomnie ou hypersomnie** presque tous les jours.
  - **Fatigue ou perte d'énergie** tous les jours
  - **Agitation ou ralentissement psychomoteur** presque tous les jours.
  - **Sentiment de culpabilité, de dévalorisation** excessive et inapproprié.
  - **Diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer avec une indécision.**
  - Pensées de morts récurrentes (pas seulement la peur de mourir), des **idées suicidaires** sans plans précis.

### Critère B :

- Les symptômes entraînent une détresse et une altération du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines.

### Critère C :

- Les symptômes ne sont **pas dus à un effet physiologique direct**, tel que la prise de médicaments, ou une affection médicale.

### Critère D :

- L'épisode ne se superpose pas à une schizophrénie, un trouble délirant ou à un autre trouble psychotique.
- Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Les critères d'intensité de l'épisode dépressif caractérisé peuvent être :

- **Léger** (symptômes suffisants avec peu de perturbations sociales, professionnelles) ;
- **Moyen** (symptômes et perturbation sociales, professionnelles modérées) ;
- **Sévère** (quasiment tous les symptômes présents).

## **2. Spécification du TDC**

Dans certaines situations, certains symptômes prédominent dans l'épisode dépressif caractérisé, ce qui permet de décrire plusieurs formes cliniques ou de spécifier le TDC.

Lorsque qu'un diagnostic est enregistré, les termes doivent être listés dans cet ordre, conformément au DSM-V (Laurent et al., 2016) :

- Trouble dépressif caractérisé ;
- Episode **isolé** ou **récurrent** ;
  - o L'épisode est isolé s'il y a eu la présence d'un unique épisode dépressif caractérisé.
  - o Il est récurrent lorsqu'il y a au moins deux épisodes dépressifs, séparés d'une période sans symptômes d'au moins 2 mois consécutifs.
- Puis on précise la **caractéristique**, de sévérité / psychotique / rémission.

Suivi des spécifications suivantes s'appliquant à l'épisode actuel :

- Avec caractéristiques **mélancoliques** ;

- Correspond à un épisode dépressif d'intensité sévère associé à un risque suicidaire élevé.
- Avec caractéristiques **psychotiques** (congruente ou non congruente à l'humeur) ;
- Avec caractéristiques **mixtes** ;
- Avec caractéristiques **catatoniques** (atypiques) ;
- Avec caractéristiques **anxieuses** ;
  - Associé a des signes d'anxiété au premier plan, l'agitation anxieuse peut être associée à un risque majeur de passage à l'acte suicidaire.
- Avec caractéristiques **saisonnnières** ;
- Avec début dans le péri-partum.

Dans chaque trouble dépressif caractérisé il y a des facteurs qui peuvent nous informer sur un éventuel risque de rechute.

### 3. Les facteurs de mauvais pronostic

Il existe des facteurs de mauvais pronostic (DSM-V), voire de **rechute** tels que :

- Le sexe féminin ;
- Une histoire familiale de trouble de l'humeur ;
- Un âge de début précoce ;
- Le nombre d'épisodes passés ;
- Une durée plus longue de l'épisode index (épisode de dépression en cours ou le dernier épisode vécu par le patient, sur lequel se basent les observations et les évaluations cliniques) ;
- Une sévérité plus importante de l'épisode index ;
- La persistance de symptômes résiduels dépressifs ;
- La présence de comorbidités psychiatriques ou non.

De plus, d'après Laurent et al. (2016), en cas d'épisode dépressif on retrouve des déséquilibres de plusieurs systèmes biologiques impliquant la **neurotransmission mono-aminergiques** (sérotonine, noradrénaline, dopamine), de l'**axe corticope**, des **biomarqueurs inflammatoires**, des **neurotrophines** (BDNF) ainsi que des **boucles fronto-sous-corticales**. Ces déséquilibres peuvent alimenter et augmenter la sévérité du trouble dépressif.

Bien qu'il existe différents troubles dépressifs, dans cette thèse nous nous intéresserons plus précisément aux troubles dépressifs caractérisés et persistants ne répondant pas aux traitements, ainsi qu'aux troubles dépressifs dus à une affection médicale tels que les cancers en phase terminale par exemple.

## **C. Le trouble dépressif persistant :**

### **1. Définition**

Selon le DSM, « le trouble dépressif persistant est une forme chronique de la dépression et peut-être diagnostiqué quand la perturbation de l'humeur persiste au-delà de 2 ans chez l'adulte ou 1 an chez l'enfant ». Ce trouble réunit les symptômes liés aux troubles dépressifs majeurs chroniques et ceux liés aux troubles dysthymiques.

### **2. Critères de diagnostic**

Les critères de diagnostics sont les suivants :

Présence d'une **humeur dépressive présente toute la journée**, plus d'un jour sur deux, observées pendant **au moins 2 ans** (1 an pour les enfants et adolescents).

- Quand il y a dépression, le sujet présente, **au moins, deux des symptômes suivants** :
  - Perte d'appétit ou hyperphagie ;
  - Insomnie ou hypersomnie ;
  - Baisse d'énergie ou fatigue ;
  - Faible estime de soi ;
  - Difficulté de concentration, de prise de décision ;
  - Sentiments de perte d'espoir.
- Durant les 2 ans de perturbation thymique, la personne n'a jamais eu de période de plus de 2 mois consécutifs sans présenter les symptômes des **critères A et B** (cf. définition du TDC) ;
- Les critères du trouble caractérisé peuvent être présent d'une manière continue pendant 2 ans ;
- Il n'y a jamais eu d'épisodes maniaque ou hypomaniaque, et les critères du trouble cyclothymique n'ont pas été réunis ;

- Le trouble n'est pas expliqué par un trouble schizo-affectif persistant, une schizophrénie, un trouble délirant ou autre spécifié ;
- Les symptômes sont non imputables aux effets physiologiques d'une substance ;
- Les symptômes entraînent une altération du fonctionnement social et professionnel.

**Ces critères doivent être présent pendant 2 années.**

Dans ce cadre, il est important de signaler que le trouble dépressif persistant est différent du trouble dépressif **récurrent**. Ce dernier correspond, en effet, à une réactivation symptomatique dans une période **supérieure à 6** mois après la rémission d'un épisode dépressif isolé.

### **Prise en charge**

Selon Geoffroy (2021), la prise en charge psychiatrique d'un épisode dépressif caractérisé (mais aussi s'il est récurrent) se justifie en cas de :

- Risque suicidaire élevé ou de mise en danger ;
- D'épisode dépressif caractérisé sévère ;
- Présence de comorbidités (psychiatrique ou non) ;
- Présences de caractéristiques spécifiques : mélancoliques, psychotiques, mixtes, catatoniques ;
- Episode avec une résistance à deux antidépresseurs bien conduits (posologie et durée suffisante) ;
- Situation à risque comme en cas de grossesse ou de post-partum.

## **D. Les perturbations cognitives liées à la dépression**

Elles se manifestent essentiellement par des perturbations constatées au niveau de la rapidité de réaction, de l'attention, des fonctions exécutives ainsi que de la mémoire. Nous passerons en revue une à une les différences retrouvées chez les personnes dépressives comparées aux personnes saines (Laurent & Vandiel, 2016). Chaque test cognitif énoncé dans cette partie est expliqué en **annexe n°4**.

### **1. Le ralentissement cognitif**

Selon le DSM-V et Widlöcher (1983), on observe un ralentissement cognitif qui est un des principaux traits de la dépression ainsi qu'un marqueur de la **sévérité** et de son passage à la **chronicité** (Kivela et al., 2000 ; Gorwood et al., 2014).

Ce ralentissement est observé au niveau

- de la pensée (mise en place d'idées) ;
- de la parole (débit verbal) ;
- des gestes (les déplacements, lenteur des réponses) ;
- du traitement des informations (temps de réaction long).

Les personnes dépressives mettent plus de temps que la norme dans la réalisation des tâches proposées. Une méta-analyse a mis en évidence ce ralentissement cognitif lors de différentes épreuves comme :

**La partie A du Trail Making Test (TMT A)** de Reitan (1958) ;

**Le Symbol Digit Modalities Test (SDMT)** de Smith (1982) ;

**Le sous test code de la Wechsler Adult Intelligence Scale WAIS** (Wechsler, 1981)

Le **WAIS** est un test composé de plusieurs épreuves brèves et de sous tests. Il commence par un item simple qui permet de progresser vers des items de plus en plus difficiles à résoudre. Ces tests comprennent des évaluations verbales et non-verbales de performances (puzzles, cubes...). Chaque sous test attribue un nombre de points qui est évalué à la fin par le psychologue. Le score global nous donne le Quotient Intellectuel (QI). Par contre, en ce qui concerne l'étude de Porter et al. (2003), aucun ralentissement cognitif en lien avec le test "code" de la WAIS n'a pu être mis en évidence. Cependant, le fait que les sujets aient été choisis après un sevrage médicamenteux pourrait constituer un biais de résultat. À l'inverse, l'étude de Bulmash

et al. (2006) a démontré, à l'aide d'un simulateur de conduite, que le temps de réaction des patients déprimés âgés de 18 à 65 ans était plus long, entraînant ainsi un risque d'accident plus élevé que celui des sujets témoins en bonne santé. De même, l'étude de Dybedal et al. (2013) a mis en évidence un ralentissement moteur plus prononcé chez les personnes âgées dépressives par rapport au vieillissement normal (Bonnin-Guillaume et al., 2008 ; Beheydt et al., 2015).

## 2. L'attention

Selon l'étude menée par Claghorn et al. (1981), les plaintes concernant les troubles de l'attention sont rapportées par 86% des individus dépressifs, tandis que seulement 21% des sujets témoins en font état. Comme mentionné précédemment, cette capacité de concentration représente un critère diagnostique majeur de la dépression. Pour étayer cette affirmation, Egeland et son équipe (2003) ont administré le Test de Performance Continue (CPT) développé par Rosvold et ses collègues en 1956. Les résultats ont révélé une diminution progressive des performances chez les patients dépressifs tout au long de l'épreuve, en comparaison avec le groupe témoin.

Un autre test, le **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task** ; Gronwall & Wrightson, 1974), évalue la capacité de traitement de l'information, l'attention partagée et l'attention soutenue en présentant une série aléatoire de chiffres allant de 1 à 9 à un rythme imposé (2 chiffres par seconde). Le sujet doit donner oralement le résultat de l'addition du chiffre présenté avec le précédent. Avec ce test, Landro et al. (2001) ont démontré une diminution des performances, contrairement à Farin et al. (2003) qui n'ont pas constaté de différence entre les patients dépressifs et les groupes contrôles. On en conclut donc que ce test évalue les capacités arithmétiques plutôt qu'attentionnelles et qu'il induit un état d'anxiété dû à sa nature exigeante (Tombaugh, 2006).

La batterie informatisée **TEA (Tests d'Évaluation de l'Attention)**, développée par Zimmerman et Fimm (2012), comme l'ont confirmé Majer et ses collègues (2004), a révélé que les patients dépressifs rencontrent davantage de difficultés dans les épreuves de double tâche. Ces épreuves combinent l'attention visuelle, consistant à repérer sur un écran quatre croix formant un carré, avec une tâche auditive, qui implique la détection des modifications dans l'alternance de sons aigus et graves.

### **3. Les fonctions exécutives**

Ces fonctions sont indispensables pour mener à bien les activités complexes de la vie sociale et professionnelle et correspondent à un ensemble d'opérations (anticipation, sélection d'un but, planification, flexibilité, inhibition, résolution de problèmes, prise de décision...). Plusieurs études mettent en évidence des troubles de ces fonctions lors d'une dépression (Laurent, 2016).

### **4. La mémoire**

Le patient dépressif peut se plaindre d'oublier un nom, un lieu, un évènement, ou la raison pour laquelle il est venu dans une pièce etc... Ses souvenirs ne reviennent que plus tard mais pas sur l'instant. Ces troubles seraient dus à des difficultés de nature attentionnelle et exécutive, perturbant ainsi la sélection ou le rappel d'une information (Laurent, 2016)

Ces divers troubles cognitifs font de la dépression une maladie extrêmement invalidante dans la vie quotidienne. De plus, étant donné que le mécanisme physiologique de la dépression n'est pas encore parfaitement compris, il n'existe actuellement aucun traitement "miracle". Cependant, en raison de la variabilité interindividuelle des symptômes et des réponses aux soins, différents traitements, qu'ils soient médicamenteux ou non, sont disponibles. Il est parfois nécessaire de combiner différentes méthodes thérapeutiques pour obtenir des résultats positifs, en tenant compte des particularités de chaque individu et de la durée de l'épisode dépressif.

## **E. Les approches thérapeutiques des troubles dépressifs**

### **1. Prise en charge initiale des épisodes dépressifs.**

Cette phase thérapeutique vise à :

- **réduire la durée de l'épisode dépressif,**
- **prévenir le risque suicidaire**
- **et obtenir une rémission symptomatique complète.**

Elle peut être faite en consultation ambulatoire, à l'hôpital en service de psychiatrie, d'une manière volontaire ou sans le consentement de la personne si celle-ci n'exprime pas ses ressentis.

L'étude STAR-D (Rush A. et al., 2004) menée aux Etats-Unis, a évalué l'efficacité des différents traitements de la dépression. Celle-ci montre que le **taux de réponse des patients à un traitement diminuait à chaque étape de la stratégie thérapeutique**. Cette stratégie implique l'administration d'un traitement à la posologie la plus élevée pendant 6 semaines à chaque étape, avec des médicaments différents à chaque fois. Le taux de réponse était de 30% après deux traitements, puis de 14% à la troisième étape, et enfin de 13% après la quatrième étape (Trivedi et al., 2006).

En résumé, cette étude montre qu'il est crucial de choisir un traitement adapté dès le premier épisode dépressif, car le risque d'une diminution de l'efficacité du traitement augmente à chaque changement de traitement. En d'autres termes, plus il y a de traitements successifs, moins les chances de réponse au traitement sont élevées. Cela souligne l'importance d'une prise en charge précoce et appropriée de la dépression pour maximiser les chances de succès thérapeutique.

Parfois, une **hospitalisation** est nécessaire en cas de (d') :

- épisode dépressif d'intensité sévère ;
- résistance de la dépression au traitement ;
- épisode avec des caractéristiques mélancolique, psychotiques ou atypiques ;
- risque suicidaire élevé ;
- comorbidité psychiatrique ou somatique grave ;
- isolement socio-familial ;
- patient jeune ou âgé ;

- altération des capacités d'autonomie et d'observance.

Lorsque les épisodes dépressifs sont d'intensité légère, seule une prise en charge psychologique est proposée. Si l'intensité devient modérée voir sévère la psychothérapie est couplée à un traitement pharmacologique (antidépresseurs, stimulation cérébrale...). S'il y a prescription d'un traitement, il faut réaliser un bilan pré-thérapeutique clinique comprenant la **mesure des constantes** (pression artérielle, pouls), la **mesure du périmètre abdominal**, le **calcul de l'indice de masse corporel (IMC)** et un **électrocardiogramme** avec mesure de l'intervalle QT ainsi qu'un **bilan paraclinique** (numération de la formule sanguine NFS, bilan rénal, hépatique, lipidique et thyroïdien, une glycémie à jeun et pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse ; Laurent, 2016).

## 2. Le choix du traitement antidépresseur

Le traitement est choisi en fonction du type de dépression (unipolaire, bipolaire, mélancolique, psychotiques...), des traitements antérieurs, des comorbidités somatiques ainsi que de l'âge du patient.

Ces traitements sont **initiés à la posologie la plus faible avec une augmentation par pallier** en fonction de la réponse. Un suivi clinico-biologique est également nécessaire pour vérifier la tolérance du patient et sa réponse au traitement. Des traitements antipsychotiques atypiques tels que les traitements symptomatiques comme les anxiolytiques ou hypnotiques peuvent être couplés aux antidépresseurs pour **une durée déterminée les premières semaines de traitement**. Si les antidépresseurs sont contre-indiqués, il est possible d'utiliser l'électroconvulsivothérapie.

D'une manière générale **le délai de réponse des traitements thérapeutiques est d'environ 4 à 8 semaines** et dépend de l'âge et du métabolisme du patient. Il est conseillé d'attendre 8 à 12 semaines avant de changer d'antidépresseur, en cas de réponse au(x) traitement(s) incomplète.

### 3. Prise en charge à moyen et long terme :

Cette étape du traitement consiste à **maintenir la rémission** et d'**éviter toute rechute** possible au cas où les patients présenteraient des épisodes dépressifs récurrents.

Si la rémission est complète, le traitement antidépresseur doit être maintenu 4 à 9 mois, voire plus en cas des symptômes résiduels, tout en maintenant une posologie équivalente à celle utilisée lors de la phase aiguë. Selon Gelenberg et al. (2010) et Bauer et al. (2013), certaines situations nécessitent une **durée de traitement d'au moins 2 ans**, notamment dans le cas où le patient a connu plus de trois épisodes dépressifs, si la dépression a débuté à un âge précoce, en présence de comorbidités somatiques chroniques ou psychiatriques (troubles anxieux, de la personnalité, une addiction) ou en cas de situation psychosociale précaire.

Dans une prise en charge à moyen et long terme, l'évaluation et la prise en charge des aspects sociaux et environnementaux du patient sont fortement recommandées. Il est également nécessaire que le patient suive correctement son traitement, le tout accompagné d'une psychothérapie de soutien, afin de contrôler régulièrement l'évolution de la maladie.

### 4. Les traitements pharmacologiques existants

Plusieurs méta-analyses ont démontré qu'il n'y avait pas de différences significatives dans les taux de réponses entre les différentes classes d'antidépresseurs (Gartlehner et *al.*, 2007). Toutefois, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (**ISRS**) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (**IRSN**) sont recommandés en première intention de par leur meilleure acceptabilité et de par leurs meilleures efficacités à long terme (Cipriani et al. 2009).

L'objectif de ces traitements est d'obtenir une réduction **d'au moins 50% des symptômes dépressifs**. Pour cela, on utilise une échelle de cotation d'intensité de la dépression. Par exemple, la **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** comporte 10 items cotés de 0 à 6 et qui concernent les symptômes tel que la tristesse, la capacité à éprouver du plaisir, l'intérêt pour l'environnement, les idées suicidaires...

Un score MADRS **supérieur à 20** correspond à un épisode **d'intensité modérée**. L'objectif est d'atteindre une rémission complète, traduisant une absence totale de symptômes dépressif, avec un score inférieur à 7. Si ce score est **stable durant 6 mois**, on parle de **rétablissement**.

Rappelons que la dépression serait due à un déficit des mono amines dans certaines zones cérébrales et que l'effet connu des antidépresseurs est d'augmenter la concentration intra synaptique d'au moins l'une de ces trois monoamines :

- La **dopamine** ;
- La **noradrénaline** ;
- La **sérotonine** (5-Hydroxytryptamine),

comme nous l'avions mentionné précédemment. Cela est rendu possible grâce au blocage temporaire d'au moins un transporteur présynaptique : soit le transporteur de la dopamine (**DAT**), de la noradrénaline (**NAT**) et de la sérotonine (**SERT**).

On retrouve différentes classes d'antidépresseurs (ATD) selon leurs mécanismes d'action :

- Les ATD tricycliques ;
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN) ;
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- D'autres ATD agissent différemment de ceux mentionnés ci-dessus.

Ces différentes molécules peuvent également être classées d'une manière clinique, par exemple :

- Les ATD psychostimulants ou psychotoniques luttent contre le ralentissement psychomoteur mais augmentent possiblement l'anxiété ;
- Les ATD « intermédiaires » dont le spectre thérapeutique est variable selon l'individu ;
- Les ATD « sédatifs » qui diminuent l'anxiété.

Le tableau n°1 de **l'annexe n°5** fait le récapitulatif des molécules existantes ainsi que leur mécanisme d'action.

D'autres molécules, distinctes de celles mentionnées précédemment par leur mécanisme d'action, présentent des effets indirects sur la dépression.

Le Lithium appartient à la classe des thymo-régulateurs.

Il est utilisé au cours des épisodes maniaques ou en prévention des rechutes pour les patients ayant des troubles bipolaires de l'humeur. Associé à un ATD, il réduit le risque de récurrence et potentialise leur effet (Laurent, 2016).

- Le Millepertuis (*Hypericum perforatum*).

En France, il est indiqué dans le traitement des manifestations dépressives légères, bien que son mécanisme soit encore mal compris. Cette plante, en favorisant l'induction des cytochromes P450 et de la P-Glycoprotéine, peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de certains traitements, réduisant ainsi leur efficacité. Par conséquent, l'association du Millepertuis avec les antivitamines K, les contraceptifs oraux, la théophylline, la ciclosporine, les anticonvulsivants et les antirétroviraux est contre indiquée. De même, sa prise concomitante avec les ISRS est également contre indiquée en raison du risque de déclenchement d'un **syndrome sérotoninergique**.

- Le Bupropion (Zyban®) inhibe faiblement la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Bien que son mécanisme d'action soit mal défini, ses métabolites actifs sont bien plus inhibiteurs du NET (transporteur de la noradrénaline) que la molécule initiale elle-même. Cette molécule n'a pas d'AMM en France pour la dépression mais plutôt pour le **sevrage tabagique**. Il est parfois couplé à un ISRS ou IRSN pour en potentialiser les effets.

- Les acides gras poly-insaturés auraient des propriétés antidépressives, sans réelle preuve scientifique, ils ne sont donc pas utilisés dans le traitement de la dépression.

Tous ces traitements ne sont pas sans risques ; il est nécessaire de les utiliser avec précaution afin de limiter les effets indésirables et d'optimiser leur efficacité.

## **5. Précautions d'emploi et effets indésirables des antidépresseurs**

Au cours d'un traitement antidépresseur, il est recommandé au patient tabagique de diminuer sa consommation de tabac et d'alcool, car conformément à l'investigation menée par Cipriani et al. (2009), ces agents induisent une diminution de la concentration plasmatique des antidépresseurs, affectant ainsi leur biodisponibilité. De plus, des effets indésirables liés aux traitements peuvent survenir :

- Les effets de type **antihistaminique** qui entraîne une sédation, une augmentation de l'appétit (donc une prise de poids) ainsi qu'une somnolence ;
- Les effets **alpha adrénolytique** entraînant une sédation, des hypotensions, des troubles de l'érection et d'éjaculation ;
- Des effets **anticholinergiques centraux** qui entraînent des troubles du sommeil, une confusion, une sécheresse buccale, une constipation, une rétention urinaire et des troubles de l'accommodation.

Bien qu'ils soient plus rares, des effets **neurologiques** (tremblements, dysarthrie), des effets **neurovégétatifs** (sueurs, troubles de la conduction et repolarisation cardiaque), des effets **digestifs** (nausées, diarrhées) et des effets **métaboliques** (hyponatrémie du sujet âgé) restent possibles. Un suivi régulier des patients sous antidépresseur par des analyses biologiques et cliniques est donc recommandé. Les contre-indications à la prescription de ces différentes molécules figurent dans l'**annexe n°5** sous forme de **tableau (n°2)**.

Afin de pallier aux effets indésirables ou aux contre-indications de certains antidépresseurs, d'autres thérapies peuvent être envisagées. Elles peuvent intervenir lors d'une fenêtre thérapeutique ou en cas de diminution de posologie, par exemple. En réalité, il existe de nombreuses raisons justifiant l'utilisation d'une thérapie non médicamenteuse dans le traitement de la dépression. Celle-ci sera le plus souvent complémentaire d'un traitement par antidépresseur, plutôt que substitutif.

## **6. Les traitements biologiques non médicamenteux**

L'électro-convulsivothérapie, par exemple, est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui permet de créer une décharge synchrone de tous les neurones. Ce procédé permet d'induire une crise convulsive tonico-clonique généralisée. Cette méthode est utilisée dans les formes de dépression sévère, en présence d'éléments mélancoliques, psychotiques, de mise en danger imminent ou de résistance et /ou contre-indication aux traitements médicamenteux.

Son mécanisme d'action n'est actuellement pas connu. Toutefois, il existe plusieurs hypothèses selon lesquelles cette technique induirait :

- une augmentation de la neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique ou adrénergique (Laurent, 2016)

- une modulation de l'activité GABAergique inhibitrice ou glutaminergique excitatrice (Laurent, 2016)
- une augmentation de la neurogénèse (Laurent, 2016)
- une réduction du déséquilibre d'activité des structures corticales frontales et sous corticales durant l'épisode dépressif.

La cure d'attaque comprend six à douze séances, avec des effets indésirables de type troubles mnésiques (réversibles) et des céphalées. Cette technique présente un taux de rechute élevée ; le taux de récurrence sur 1 an est de 80% selon les indications. Pour cette raison, son indication reste aujourd'hui discutable.

D'autres techniques de stimulation cérébrale existent, telles que : **(Cf. Annexe n°5)**

- La stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS) ;
- La stimulation transcranienne à courant continu (tDCS) ;
- La stimulation du nerf vague (SNV), approuvée en 2005 aux USA comme traitements des dépressions récurrentes ou chroniques chez les patients de plus de 18 ans n'ayant pas répondu à plus de 4 antidépresseurs (Laurent, 2016)

La photothérapie est également un moyen de traiter les troubles dépressifs saisonniers qui se manifestent surtout en automne et durant l'hiver. Il s'agit d'un traitement chrono-biologique, car l'exposition à la lumière peut modifier les rythmes circadiens tels que le sommeil et les sécrétions hormonales. Les séances se déroulent le matin avec une lumière d'intensité suffisamment élevée (10 000 lux) pendant 30 minutes (Laurent, 2016).

En plus des traitements mentionnés ci-dessus, la psychothérapie a également prouvé son efficacité et intervient très souvent en soutien des traitements conventionnels.

## 7. Les psychothérapies

Il en existe plusieurs :

- psychanalyse freudienne : la cure-type ;
- les psychothérapies d'inspiration analytique ;
- les thérapies cognitives comportementales (TCC) ;
- l'hypnose ;
- les psychothérapies à médiation corporelle ;
- les psychothérapies de soutien ;
- les psychothérapies brèves ;
- les psychothérapies de groupes avec :
  - o le psychodrame
  - o les thérapies familiales

Parmi toutes les approches thérapeutiques, celles qui ont obtenu les meilleurs résultats dans l'amélioration des troubles psychiques sont les **Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC)**. Elles consistent à modifier les comportements inadaptés et les pensées dysfonctionnelles associés à ces troubles. Développées et utilisées depuis les années 70, les TCC ont fait l'objet de nombreuses études scientifiques qui ont confirmé leur efficacité. En effet, les TCC ont démontré une efficacité équivalente à celle des antidépresseurs de référence dans le traitement de la dépression.

De plus, l'association des TCC à la pharmacothérapie offre une combinaison particulièrement remarquable pour le traitement des états dépressifs (Académie Nationale de Médecine, 2014).

Dans le cadre des TCC, plusieurs méthodes sont possibles :

- **La méthode comportementale** : on expose le sujet à une situation anxiogène par l'imaginaire puis en situation réelle, ce qui modifie son comportement face à cette stimulation et entraîne une désensibilisation. C'est le principe d'habituation où l'on établit l'apprentissage d'un comportement adapté. Il faut que l'exposition soit **prolongée, longue, répétée et complète**.
- **La méthode cognitive** (Beck, 1967) : on suppose que des expériences passées et stockées dans la mémoire à long termes entraînent des schémas cognitifs qui seront activés par des émotions analogues à celles ressenties au moment de l'événement vécu. Ces schémas sont reliés à un état d'anxiété et

modifient l'information cognitive en événement, source d'une appréhension erronée de la réalité. Le but est donc de modifier les cognitions dysfonctionnelles, en intervenant sur les pensées ou les biais cognitifs automatiques en les remettant en question et en les remplaçant progressivement par des modèles positifs. C'est ce que l'on appelle une restructuration cognitive.

- **La méthode émotionnelle** correspond à la méditation en pleine conscience. Elle permet au patient d'observer ses propres cognitions et émotions. Cela lui permet de changer le rapport qu'il entretient avec elles.

Une méta-analyse a pu mettre en évidence que les patients hospitalisés souffrant de dépression présentaient une **meilleure réponse** au traitement antidépresseur **lorsqu'il était associé aux TCC** plutôt qu'aux thérapies familiales et psychanalytiques. Les TCC démontrent une efficacité antidépressive plus importante dans la dépression unipolaire de l'adulte en comparaison avec un placebo, à l'absence de traitement et parfois par rapport aux traitements médicamenteux (Butler et al., 2006). Selon cette même étude, une rémission complète dépourvu de symptômes dépressifs persiste pendant une période d'un an ou plus après l'épisode dépressif aigu, à condition que des méthodes cognitives soient associées à un antidépresseur. Les taux de rechute sont deux fois plus faibles comparé à la prise d'ATD seuls.

Malgré tous les traitements actuellement disponibles, la rémission totale à la suite d'une prise d'antidépresseurs est rare. En effet, selon l'Inserm « de manière générale, après 8 semaines d'un traitement médicamenteux bien conduit, un tiers des patients présentent une rémission complète des symptômes, un tiers une rémission partielle et un tiers ne répondent pas du tout au traitement ». De plus, la dépression reste une des maladies les plus courantes de notre époque. C'est pourquoi de nombreuses études ont été menées pour évaluer l'efficacité de la psilocybine comparée à certains traitements, tout en examinant les risques encourus par l'utilisation de cette molécule dans le traitement de la dépression, avec l'espoir, pour certains, de rassurer les décideurs politiques.

## **VIII. Essais cliniques et psilocybine**

### **A. Contexte**

Entre 1950 et le milieu des années 1960, **plus de 1000 articles cliniques** publiés portant sur les effets thérapeutiques des psychédéliques classiques tels que la psilocybine, la mescaline et la diméthyltryptamine (DMT) ont impliqué plus de 40 000 patients. Dans le contexte de la psychothérapie, la plupart des hallucinogènes ont générés des preuves préliminaires prometteuses, notamment pour ce qui concerne la dépression majeure dans le cancer en phase terminale et dans l'addiction. Toutefois à cette époque, les études cliniques étaient beaucoup moins règlementées tant sur le plan de l'éthique que sur le plan de la méthodologie (pas de randomisation, ni de critères d'inclusion bien définis, essais de petites tailles, etc ...).

De plus, l'utilisation de ces hallucinogènes à des fins récréatives ou leur association à l'émergence des mouvements contestataires ont entraîné, dans un premier temps, l'arrêt des financements de ces essais puis la pénalisation de leur consommation sous toutes ses formes. Depuis peu, la recherche actuelle s'intéresse à nouveau à l'utilisation des hallucinogènes notamment dans pour deux indications : l'addiction et le cancer en phase terminale.

Au milieu du siècle dernier, le LSD constituait la molécule la plus testée au niveau clinique. Aujourd'hui, les recherches sont principalement axées sur les propriétés thérapeutiques de la psilocybine dont les effets, bien que similaire au LSD, sont d'intensité moindre à dose égale et par conséquent comporte moins de risque de générer des effets secondaires (Johnson & Griffiths, 2017).

### **B. Résultats des Essais Cliniques sur la Psilocybine dans le Traitement de la Dépression Majeure**

#### **1. Mise en place des protocoles des EC sur l'efficacité thérapeutique de la psilocybine**

##### **a) Le placebo**

La plupart des études cliniques portant sur l'efficacité thérapeutique de la psilocybine utilisent un la niacine, un placebo actif, dont les effets secondaires contribuent à convaincre le patient qu'il prend le médicament de l'essai et non pas le

placebo. La niacine (vitamine B3) aux doses utilisées (100 mg) produit des bouffées vasomotrices (flush) parfaitement inoffensives pour les sujets de l'essai (Raison et al., 2023). La vitamine B3 (PP) est précurseur du NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide) et du NADP<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), deux cofacteurs d'oxydoréduction contribuant au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

#### **b) Lignes directrices en matière de sécurité dans les EC concernant la psilocybine**

Pour des raisons éthiques et de sécurité, les EC portant sur les effets thérapeutiques de la psilocybine suivent un protocole singulier défini par Johnson et al. (2008) et seront caractérisées par :

- la nécessité d'un suivi psychologique encadré par un psychothérapeute.
- des critères d'inclusion exigeants : de sorte que les personnes ayant de graves troubles cardio-vasculaires soient exclus de l'EC
- un dépistage **excluant toutes personnes souffrant de troubles psychotiques,**
- et une préparation des participants aux séances de thérapies avec un suivi et un soutien interpersonnel, favorisant la concentration interne ainsi qu'une discussion après la séance sur les expériences vécues pour encourager tout changement durable de comportement et d'attitude.

L'accompagnement psychologique et médicale permet d'éviter les réactions anxieuses, la peur et de palier aux risques de confusions psychologiques inhérentes à la prise de substances psychédéliques. L'ensemble des tests et échelles de mesures évoqué(e)s dans ces parties seront décrits et expliqués en **annexe n°6** selon l'ordre d'apparition.

## **2. Efficacité de la psilocybine dans la détresse psychiatrique des patients atteints d'un cancer à un stade avancé**

Trois études cliniques ont été menées pour évaluer l'effet thérapeutique de la psilocybine sur des patients atteints de troubles psychiatriques liés au cancer en phase avancée.

Dans la première étude, un essai clinique croisé en double aveugle a comparé l'efficacité d'une dose unique de psilocybine (0,2 mg/kg) à un placebo (niacine) chez 12 patients. Deux semaines après le traitement, selon l'inventaire de Dépression de Beck (BDI) et de l'anxiété STAI (Inventaire d'anxiété état-trait), une réduction significative de la dépression et de l'anxiété a été observée chez les patients ayant reçu de la psilocybine, et cet effet bénéfique est resté présent jusqu'à six mois de suivi sans aucuns effets indésirables cliniquement significatif (Grob et al., 2011).

Dans la deuxième étude, randomisée, croisée et en double aveugle, 51 patients atteints d'un cancer en phase terminale ont reçu soit une faible dose de psilocybine (1-3 mg/70Kg), soit une dose élevée (22-30 mg/70Kg). Les résultats ont montré que la dose élevée de psilocybine a conduit à une diminution de l'humeur dépressive et de l'anxiété, ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie et de l'optimisme persistant jusqu'à six mois après le traitement (Griffiths et al., 2016).

Enfin, une troisième étude croisée en double aveugle a comparé une dose orale de psilocybine à un placebo chez 29 patients en phase terminale. Environ 70% des participants ont signalé une réduction de l'anxiété et de la dépression avec une amélioration de la qualité de vie, notamment ceux ayant vécu des expériences mystiques pendant les essais (Ross et al., 2016).

En résumé, les études cliniques examinant l'utilisation de la psilocybine chez des patients souffrant de troubles psychiatriques liés au cancer montrent des résultats prometteurs, avec une réduction significative de la dépression et de l'anxiété, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie persistante jusqu'à six mois après le traitement. Ces conclusions suggèrent que la psilocybine pourrait offrir une option thérapeutique précieuse pour les patients confrontés à des défis émotionnels graves.

### **3. Efficacité de la psilocybine dans la dépression résistante aux traitements.**

Certaines formes de dépression, qualifiées de "résistantes" aux traitements, persistent malgré les diverses interventions thérapeutiques et tendent à devenir récurrentes malgré des périodes de rémission temporaire.

Dans cette perspective, l'étude menée par Carhart-Harris et al. (2016) visait à évaluer l'effet de la psilocybine sur la dépression majeure résistante aux traitements. Les patients (n = 12) ont reçu une dose de 10 mg de psilocybine par voie orale lors d'une première séance, suivie d'une dose de 25 mg lors d'une seconde séance, une semaine plus tard. Les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide du Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS) et du Beck Depression Inventory (BDI). Les résultats ont montré une réduction significative des symptômes dépressifs dès la première semaine et jusqu'à trois mois après le traitement, ainsi qu'une diminution de l'anxiété évaluée par le State-Trait Anxiety Inventory (STAI). En utilisant les critères de rémission du BDI (score BDI < 10), huit des douze participants ont atteint le seuil de rémission complète, tandis que les cinq autres étaient en phase de rémission lors du suivi final à trois mois.

Très récemment, Goodwin et al. (2022) ont mené une étude en double aveugle de phase 2 visant à évaluer l'effet d'une dose unique de psilocybine sur la dépression résistante aux traitements. Cette étude a inclus des adultes souffrant de dépression majeure et qui n'avaient pas répondu à deux ou quatre traitements antidépresseurs antérieurs.

Les 233 participants ont été randomisés en trois groupes, recevant respectivement des doses de psilocybine de 25 mg pour le groupe 1 (79 personnes), de 10 mg pour le groupe 2 (75 personnes) et de 1 mg pour le troisième groupe (79 personnes), en plus d'un soutien psychologique.

Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient des mesures telles que le score total de l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) (voir **annexe n°6**), la réponse et la rémission à la semaine 3, ainsi que la réponse continue à 12 semaines.

Les résultats ont montré une diminution significative des symptômes dépressifs dès la première semaine pour le groupe recevant la dose de 25 mg de psilocybine.

Cependant, au cours des 12 semaines de suivi, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes recevant les différentes doses de psilocybine. De plus, certains effets indésirables, tels que des céphalées, des nausées et des idées suicidaires, ont été rapportés.

En conclusion, bien que la dose de 25 mg de psilocybine ait montré une réduction plus importante des scores de dépression après trois semaines de traitement, les effets indésirables et l'absence de différences significatives entre les doses 12 semaines après le traitement en une dose unique suggèrent la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les bénéfices et les risques de la psilocybine dans le traitement de la dépression résistante aux traitements.

#### **4. Efficacité comparée de la psilocybine et de l'escitalopram**

L'escitalopram, en raison de son innocuité et de son efficacité, est devenu la molécule de référence de la classe des ISRS, laquelle constitue le traitement de première intention dans les troubles dépressifs majeurs (Cipriani et al. 2009). Toutefois, la plupart des traitements par antidépresseurs, ISRS y compris, mettent plusieurs semaines à agir (entre 4 à 8 semaines) et n'induisent pas forcément de réponse sur le court ou long terme.

##### **a) Psilocybine vs escitalopram**

Carhart-Harris et al. (2021) ont comparé l'efficacité de la psilocybine à celle de l'escitalopram sur une période de 6 semaines chez des patients souffrant de dépression majeure modérée à sévère.

Cette étude de phase 2, en double aveugle et randomisée, a inclus 59 participants répartis équitablement en deux groupes. Le premier groupe (« groupe psilocybine ») a reçu deux doses de psilocybine (25 mg) à 3 semaines d'intervalle avec un traitement quotidien de placebo de 6 semaines, tandis que le second groupe (« groupe escitalopram ») a reçu deux doses de psilocybine (1 mg) à 3 semaines d'intervalle avec une prise quotidienne d'escitalopram pendant 6 semaines.

L'évaluation principale reposait sur le changement du score total de l'échelle Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (QIDS-SR-16), qui varie de 0 à 27, avec des scores plus élevés indiquant une dépression plus sévère. Ce score a été

mesuré à la fin de la période de traitement de 6 semaines. En plus du critère principal, plusieurs résultats secondaires ont été évalués, y compris la réponse au QIDS-SR-16 (définie comme une réduction du score d'au moins 50 %) et la rémission (définie comme un score de 5 ou moins) à 6 semaines.

Les résultats de l'étude ont révélé une réduction notable des symptômes dépressifs dans les deux groupes, avec une tendance favorable à la psilocybine qui a montré des taux de réponse et de rémission supérieurs à ceux de l'escitalopram. Les résultats secondaires ont inclus des mesures de divers aspects du bien-être psychologique et social, telles que l'amélioration des scores sur les échelles de dépression comme le Beck Depression Inventory et la Hamilton Depression Rating Scale, et des mesures du bien-être et de l'ajustement social comme la Flourishing Scale et le Spielberger's Trait Anxiety Inventory.

Ces résultats secondaires ont favorisé la psilocybine par rapport à l'escitalopram. Cependant, il est important de noter que toutes les différences n'étaient pas statistiquement significatives. L'incidence des effets indésirables était similaire dans les deux groupes, avec des symptômes courants comme des maux de tête, des nausées et de la fatigue. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Pour tirer des conclusions définitives sur l'efficacité relative de la psilocybine par rapport à l'escitalopram dans le traitement de la dépression, des études cliniques plus approfondies avec des durées plus longues et des effectifs plus importants sont nécessaires.

De plus, il est crucial de poursuivre les recherches sur les interactions potentielles entre la psilocybine et les traitements antidépresseurs conventionnels, tels que l'escitalopram, pour évaluer leurs effets combinés sur l'efficacité et la sécurité du traitement.

#### **b) Effets combinés de la psilocybine et de l'escitalopram**

Becker et al. (2021) ont récemment mené une étude randomisée, croisée et en double aveugle pour évaluer l'effet de la psilocybine chez des sujets sains après un traitement préalable à l'escitalopram, par rapport à un placebo. L'étude a impliqué 23 participants avec un poids moyen de 70 kg.

Le groupe A a d'abord reçu l'escitalopram à une dose de 10 mg par jour pendant 7 jours, puis à une dose de 20 mg par jour pendant 7 jours. À la fin de cette période de 14 jours, une dose de psilocybine de 25 mg a été administrée. Le groupe B, quant à lui, a reçu un placebo pendant 14 jours, puis a reçu également une dose de psilocybine de 25 mg à la fin de cette période. Chaque période de traitement a été suivie d'une période de "washout" d'au moins 2 jours avant de passer à la prochaine phase de traitement ou de croiser les groupes.

Ce schéma a été répété pour chaque groupe après le croisement, avec une nouvelle administration de psilocybine à la fin de chaque période de 14 jours.

#### Les évaluations comprenaient :

- ✓ des échelles d'auto-évaluation des effets subjectifs,
- ✓ des effets autonomes (comme les altérations de l'esprit et les expériences mystiques), des effets indésirables,
- ✓ des taux plasmatiques du facteur neuro-trophique dérivé du cerveau [BDNF ; qui serait un marqueur des effets thérapeutiques des psychédéliques selon Hutten N. et al., (2020)],
- ✓ du temps QTc de l'électrocardiogramme
- ✓ l'expression des gènes HTR<sub>2A</sub> et SCL6A4 dans le sang (codant pour la synthèse du transporteur de la sérotonine et des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>),
- ✓ ainsi que la pharmacocinétique de la psilocybine déterminé pour la dose cliniquement représentative de 25mg (Garcia-Romeu et al., 2021).

#### Les résultats ont montré que :

- ✓ l'escitalopram n'a pas altéré les effets positifs de la psilocybine sur l'humeur, mais a réduit ses effets négatifs, notamment l'anxiété et les effets cardiovasculaires indésirables par rapport au placebo.
- ✓ De plus, l'escitalopram n'a pas modifié l'expression des gènes HTR<sub>2A</sub> ou SCL6A4, ni l'intervalle QTc, ni les taux circulants de BDNF avant ou après l'administration de la psilocybine.

Cette étude apporte des informations rassurantes sur l'utilisation de la psilocybine en association avec l'escitalopram, en réduisant significativement les effets indésirables sans compromettre les effets positifs de la psilocybine sur l'humeur. Cependant, des recherches supplémentaires, notamment avec un temps de

prétraitement prolongé et chez des patients atteints de troubles psychiatriques, sont nécessaires pour évaluer pleinement la sécurité de cette combinaison thérapeutique.

Après avoir examiné les interactions entre la psilocybine et l'escitalopram, une nouvelle dimension émerge : **le microdosage de la psilocybine**.

Le microdosage implique la prise de doses de substances psychédéliques, telles que la psilocybine, qui sont suffisamment faibles pour ne pas provoquer d'altérations sensorielles majeures, mais qui sont censées offrir des avantages thérapeutiques potentiels. Ce phénomène suscite un intérêt croissant dans le domaine de la psychiatrie et du traitement des troubles mentaux, car il soulève des questions sur son efficacité, sa sécurité et son impact sur la santé mentale.

## **5. Utilisation de la psilocybine en microdosage**

Selon une enquête mondiale sur la consommation de drogues, environ 22% des utilisateurs de psychédéliques les plus courants, tels que le LSD, la DMT et la psilocybine, ont pratiqué le "microdosage" au cours des 12 derniers mois (Hutten, 2020 ; Garcia-Romeu, 2021). Cette approche qui consiste à consommer de petites doses de substances psychédéliques, aurait pour effet d'améliorer l'humeur, les fonctions cognitives et la concentration mentale, tout en stimulant la créativité et les capacités de résolution de problèmes, sans provoquer d'altération majeure de la conscience ou d'expériences mystiques (Hutten, 2019 ; Lea, 2020).

Bien que Kuypers et al. (2020) aient suggéré que le microdosage de psychédéliques pourrait avoir une valeur thérapeutique dans le traitement des troubles de santé mentale, cette pratique reste largement clandestine. Pour cette raison, la disponibilité de méthodes d'études reconnues, standardisées et acceptées par la communauté reste actuellement très limitée.

Dans cette optique, Fadiman (2011) a proposé un schéma posologique pour le microdosage. Elle implique la prise d'une dose inférieure à celle produisant un effet altérant un jour, suivie de deux jours sans prise, avec des périodes d'administration pouvant varier d'une semaine à une année. Les doses typiques de psilocybine dans le microdosage se situent entre 0,1 g et 0,5 g de champignon séché, ce qui équivaut à environ 4,6 µg de LSD (Prochazkova et al., 2018 ; Szigeti et al., 2021).

L'efficacité du microdosage sur divers aspects tels que l'humeur, la créativité et la cognition, ainsi que son effet sur la réduction de l'anxiété et de la dépression, est étudiée à travers des enquêtes en ligne, des études observationnelles et des études ouvertes. Cependant, ces études présentent souvent un manque de contrôles adéquats, et les attentes positives des chercheurs et des participants peuvent influencer les effets perçus du microdosage (Prochazkova et al., 2018 ; Anderson et al., 2019 ; Hutten et al., 2019 ; Webb M. et al., 2019 ; Polito V et al., 2019 ; Olson et al., 2020 ; Lea, 2020 ; Rootman, 2021 ; Petranker R et al., 2022).

Il est important de noter que les effets des faibles doses de LSD (ou d'autres psychédéliques) peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre, parfois produisant des effets opposés à ceux attendus par ceux qui pratiquent le microdosage (Bershad, 2019 ; Family et al., 2020). Bien que certaines études récentes aient signalé des améliorations positives associées au microdosage, la variabilité individuelle demeure un facteur déterminant dans les résultats (Bershad et al., 2020 ; Hutten et al., 2020 ; Szigeti et al., 2021 ; Van Elk et al., 2021).

Par exemple, une étude menée par Cavanna et al. (2022), impliquant 34 participants, a examiné les effets d'une faible dose de *Psilocybe cubensis* sur divers aspects du comportement, de la créativité, de la perception, de la cognition et de l'activité cérébrale sous-jacente (mesurée par EEG). Chaque participant a été soumis à une expérience de deux semaines, avec une semaine d'intervalle entre les deux périodes. L'une des semaines a impliqué la prise d'une dose active (0,5 g de champignons séchés broyés et homogénéisés dans une gélule), tandis que l'autre semaine a été associée à la prise d'un placebo (préparation similaire, mais avec un champignon comestible).

Au cours de cette étude, certains participants ont pu différencier la dose active du placebo et ont signalé des effets plus marqués avec la psilocybine. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre la dose active et le placebo en ce qui concerne la réalisation de tests de créativité, de perception, de cognition ou même les niveaux d'activité physique.

Malgré cela, des altérations de la performance dans des tâches cognitives (comme le clignement attentionnel qui évalue l'attention d'une personne face à différents stimuli mais aussi le test de Stroop dont le but est d'évaluer la capacité

d'une personne à inhiber une réponse automatique en se concentrant sur une autre (comme nommer la couleur d'un mot écrit en ignorant leur sens) ainsi que des effets aigus globaux induits par la micro-dose, ont été signalés (score total du SAV de Carhart-Harris et al., 2016). Les auteurs en déduisent que les effets de la psilocybine sur la cognition et le comportement peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre, en raison de différences individuelles telles que la sensibilité personnelle, les antécédents médicaux et les facteurs génétiques.

De plus, lors du microdosage, une diminution de la puissance EEG dans la bande Thêta qui est une bande de fréquence cérébrale (4 à 7 Hz) associée à des états de conscience tels que la relaxation profonde, la méditation, l'endormissement, a été observée sous psilocybine. Ceci est cohérent avec les résultats attendus, étant donné que des réductions de puissance spectrales à large bande sont généralement rapportées pour des doses plus élevées de psilocybine.

En résumé, les preuves d'un bénéfice réel du microdosage restent principalement anecdotiques et souvent non contrôlées par placebo. De plus, les usagers constituant un échantillon auto-sélectionné avec des attentes positives peuvent introduire un biais de positivité et d'auto-évaluation des effets. Ces observations soulignent la nécessité de mener davantage d'études en double aveugle, contrôlées par placebo, afin de confirmer ou d'infirmer les affirmations anecdotiques sur les avantages du microdosage (Ona et al., 2020).

Dans l'ensemble, bien que le microdosage soit une pratique répandue mais cachée dans notre société, notamment dans les domaines artistiques et des nouvelles technologies, où l'amélioration de soi et de la créativité est recherchée, son intérêt reste limité en raison du manque de preuves solides issues d'études contrôlées et standardisées.

## **6. Intérêt dans la toxicomanie**

D'autres études, bien qu'à un stade moins avancé, se concentrent sur la dépendance à l'alcool ou au tabac. En raison de ressources limitées, ces études ont principalement évalué la sécurité et les résultats préliminaires d'efficacité. Cela vise à susciter un intérêt financier pour la réalisation d'essais cliniques randomisés à grande échelle. Dans l'ensemble, ces études ont généré des résultats prometteurs.

## 7. Intérêt dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

Concernant les troubles obsessionnels compulsif, l'étude conduite par Moreno et al. (2006) a été menée sur 9 participants. Quel que soit l'administration de psilocybine *per os*, selon l'échelle de Yale-Brown (voir annexe n°6), tous les participants ont montré, la semaine suivant l'administration, une réduction des symptômes et seulement une seule a montré des améliorations à long terme après 6 mois.

Le fait qu'une dose extrêmement faible induise le même effet qu'une autre plus importante suggère que l'effet placebo influence les résultats comme dans le cas du microdosage.

## IX. Conclusion

Pour conclure, la dépression représente un défi majeur dans notre société contemporaine. Malgré la disponibilité de nombreux traitements et thérapies, les taux de rémission restent souvent insuffisants. En effet, les traitements existants s'avèrent parfois inadaptés et nécessitent une réévaluation, ce qui peut conduire à une diminution de leur efficacité au fil du temps. Dans ce contexte, l'exploration de nouvelles formes thérapeutiques durables, comme celle qu'offrirait la psilocybine, revêt un intérêt particulier.

Le choix de champignons du genre *Psilocybe* semble particulièrement adapté pour cette indication, car leur usage rituel existe depuis des siècles et plusieurs espèces sont cultivables. Bien qu'interdite en France par la convention de 1971, son utilisation semble résister au temps, rassemblant de plus en plus de professionnels de santé et de scientifiques convaincus de son utilité thérapeutique.

De plus, du point de vue chimique, la psilocybine et son métabolite actif, la psilocine, présentent très peu de toxicité et ne créent que rarement une dépendance physique chez l'homme et autres animaux comme les singes ou les rats (Tylš et al., 2014) contrairement à d'autres substances telles que l'alcool, la nicotine ou l'héroïne (Nichols, 2016). Suite à leur consommation, les effets indésirables somatiques sont peu nombreux et rarement graves, mais les effets psychiatriques et psychologiques,

plus fréquents, peuvent avoir des conséquences graves (bad trip, paranoïa, déréalisation...) et peuvent perdurer dans le temps, comme c'est le cas du syndrome post-hallucinatoire persistant (HPPD).

De manière générale, l'expérience négative de la consommation de substances psychédéliques (LSD, MDMA, psilocybine...), souvent appelée "bad trip", peut favoriser l'émergence de troubles psychiques difficiles à maîtriser pour l'individu, devenant ainsi anxiogènes. Par conséquent, l'utilisation de psychédéliques à des fins thérapeutiques doit être réglementée et supervisée par un thérapeute qualifié, possédant une connaissance approfondie de l'utilisation de ces substances. Ce professionnel s'assurera du bon déroulement de la séance en préparant l'environnement de prise au préalable, mais aussi en établissant un protocole strict de sélection (par la réalisation d'examens sanguins, d'ECG, etc.) et en éduquant le patient avant l'administration du "nouveau traitement". Comme pour la plupart des médicaments, les hallucinogènes présentent des conditions de prise favorables (environnement positif), des indications (dépression persistante, par exemple) et des contre-indications (antécédents de troubles cardiaques, psychiatriques, etc.), ainsi qu'un index thérapeutique variable d'un individu à l'autre nécessitant une posologie adaptée (Passie et al., 2002).

Le but des traitements psychédéliques dans les maladies mentales est d'amplifier les effets de la psychothérapie en améliorant la flexibilité psychologique du patient, qui sera confronté à ses émotions de manière intense, sans échappatoire. Cette méthode permet également d'augmenter l'alliance thérapeutique entre le patient et le thérapeute, qui pourra modifier certains automatismes de protection mis en place par le sujet.

C'est notamment le cas avec la MDMA (ecstasy), utilisée au cas-par-cas en Suisse dans le cadre de l'usage compassionnel pour le traitement du stress post-traumatique (PTSD ; les essais cliniques sont actuellement en phase 3). Dans le cas d'un PTSD, les patients sont submergés par l'émotion intense associée à la reviviscence d'un traumatisme passé, avec une hyperactivation de l'amygdale. Dans cette situation, la MDMA permettrait d'élargir la fenêtre de tolérance émotionnelle en réduisant l'activité de l'amygdale, facilitant ainsi l'intégration du souvenir traumatique au niveau de l'hippocampe, cela dans un contexte thérapeutique où l'alliance est renforcée par la sécrétion d'ocytocine. Cependant, la psychothérapie assistée par MDMA peut prédisposer à une récurrence de troubles psychiatriques passés, c'est

pourquoi elle n'est a priori pas indiquée chez les patients souffrant de dépression d'origine biologique avec une prédisposition génétique (Ljuslin et al., 2017).

Dans le cadre d'un trouble dépressif persistant, la psilocybine est mieux indiquée car, en tant qu'agoniste des récepteurs 5-HT post-synaptiques, elle entraîne une « restructuration visionnaire » et favorise l'introspection pendant la séance. Cela permet au patient d'avoir une connexion plus profonde avec ses émotions, contrairement aux antidépresseurs classiques qui tendent à atténuer les émotions.

De plus, la psilocybine présente un profil de sécurité positif, des effets neuropsychologiques favorables, une durée d'action plus courte que le LSD, et une haute biodisponibilité orale (Ljuslin et al., 2017). Ces caractéristiques sont encourageantes pour l'avenir de cette molécule. Les effets positifs de l'administration de la psilocybine peuvent être observés dès les premières séances, avec des bénéfices (réponse ou rémission au traitement) pouvant persister pendant plusieurs mois (3 à 6 mois) après les essais, dans certains cas grâce à un traitement ponctuel par une dose unique de 25 mg par voie orale (Carhart-Harris et al., 2016).

En ce qui concerne les perspectives d'avenir, les variabilités interindividuelles rendent difficile l'établissement d'un protocole strict de posologie, car les effets psychiques peuvent varier considérablement entre deux personnes pour une même dose. Par exemple, l'effet maximal peut être obtenu avec une dose variant entre les patients de 8 à 25 mg de psilocybine par voie orale (Tylš et al., 2014).

De plus, la psilocybine a montré une tendance à produire des réponses et des rémissions plus élevées que l'escitalopram. La prise concomitante de ces deux molécules n'a pas altéré les effets positifs sur l'humeur, mais a réduit les effets négatifs liés au psychédélique (Carhart-Harris et al., 2021 ; Becker et al., 2021). Grâce à ces informations, on peut envisager que la thérapie assistée par cette molécule hallucinogène soit possible sans interrompre le traitement antidépresseur initial, ce qui serait même bénéfique pour le patient.

Si le nombre de séances nécessaires pour atteindre une rémission est estimé inférieur à celui requis par un traitement antidépresseur classique chronique étalé sur plusieurs mois, alors l'intérêt d'une psychothérapie assistée par la psilocybine peut être considéré comme avantageux. Cette approche impliquerait des sessions ponctuelles, espacées en fonction de la réponse individuelle du patient à la molécule et à la thérapie, permettant ainsi de personnaliser le traitement et d'optimiser les bénéfices thérapeutiques.

Pour le moment, les études cliniques de phase 1 ont permis d'analyser la toxicité de la psilocybine et de définir une posologie efficace pour les futures recherches. Les études de phase 2 ont montré son efficacité sur un nombre de patients encore faible, indiquant un potentiel thérapeutique prometteur. C'est pourquoi de futurs essais cliniques de phase 3, de plus grande envergure, seront cruciaux pour évaluer l'efficacité de ce traitement par rapport à un placebo ou à un médicament de référence. Un effet significativement supérieur ou comparable à un traitement de référence dans le cadre de la dépression résistante permettrait de démontrer le bénéfice de la psilocybine et pourrait ouvrir la voie à une éventuelle autorisation de mise sur le marché. Cela pourrait aussi contribuer à changer le regard des praticiens et des organisations médicales sur l'utilisation des psychotropes en psychiatrie.

Si une autorisation de mise sur le marché (AMM) était acceptée, une prescription ainsi qu'une dispensation dans un cadre strictement hospitalier, permettraient d'éviter tout mésusage ou usage détourné. On pourrait également imaginer que la psilocybine soit classée comme un médicament stupéfiant (comme par exemple la buprénorphine, la méthadone, le fentanyl...) avec des règles de prescription telles que :

- Prescription par un spécialiste agréé ;
- Prescription sur une ordonnance sécurisée en indiquant le nombre d'unités par prise ainsi que les dosages ;
- Le fractionnement de la dispensation, avec un délai de carence pour la délivrance ;
- L'obligation de mentionner le nom du pharmacien chargé de la délivrance ;
- L'impossibilité de renouvellement d'une prescription.

Dans cette attente, les essais portant sur l'utilisation thérapeutique de la psilocybine continuent de croître, répondant à l'urgence de mettre à disposition des

patients souffrant de dépression, notamment de dépression résistante, qui nécessite de prendre quotidiennement sur le long terme un ou plusieurs antidépresseurs, un arsenal thérapeutique plus large et moins cloisonné. Longtemps, ces essais ont été freinés ou rendus tabous par une politique de soins fondée sur des principes obsolètes. Leur reprise contribue à faire évoluer la recherche médicale dans le traitement de la dépression et, dans l'attente de résultats significatifs, bien que déjà prometteur, d'améliorer les traitements disponibles.

En conclusion, la psilocybine pourrait représenter, d'après les ressources bibliographiques ici étudiées, une avancée notable dans le traitement des troubles dépressifs. Elle offrirait une alternative prometteuse et novatrice aux thérapies conventionnelles, à condition que son utilisation soit strictement encadrée et rigoureusement évaluée pour garantir la sécurité et l'efficacité du traitement.

## X. Bibliographie

### Références électroniques :

(1) : LEGIFRANCE, 2021, Code de Santé Publique article L-3421-1, disponible sur internet : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043343299](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299), consulté en Mai 2024.

(2) LEGIFRANCE, 2007, Code de la Santé Publique article L3421-4, disponible sur internet : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006688178](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006688178), consulté en Mai 2024.

(3) LEGIFRANCE, 2002, Code Pénal article 222-34, disponible sur internet : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006070719/LEGISCTA000006165284/2020-12-27#:~:text=Le%20fait%20de%20diriger%20ou,500%20000%20euros%20d%27amende,](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006070719/LEGISCTA000006165284/2020-12-27#:~:text=Le%20fait%20de%20diriger%20ou,500%20000%20euros%20d%27amende,) consulté en Mai 2024.

(4) Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2023, Antiémétiques : les points essentiels disponible sur internet : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiemetiques-les-points-essentiels>, consulté en Juin 2024.

(5) : Ministère du travail, de la santé et des solidarités, Suicide – Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention, disponible sur internet : [https://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/INSERM\\_autopise\\_psychologique\\_suicide.pdf](https://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/INSERM_autopise_psychologique_suicide.pdf), consulté en Mai 2024.

(6) : Bulletin of the MAPS, 1999, Human psychedelic research : A historical and sociological analysis, disponible sur internet : <https://maps.org/1999/04/01/human-psychedelic-research-a-historical-and-sociological-analysis/>, consulté en Juin 2024.

### Références bibliographiques :

Abraham, H. D., Aldridge, M. B., & Gogia, P. (1996). The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*, 14(4), 285-298.

Mirabel-Sarron, C. (2010). Les critères d'évaluation des thérapeutiques comportementales et cognitives dans la dépression. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 194(3), 605-615.

Aghajanian, G. K. (1994). LSD and phenethylamine hallucinogens: Common sites of neuronal action. In : Pletscher, A., & Ladewig, D. (Eds.), *50 years of LSD: Current status and perspectives of hallucinogens* (pp. 27–42). New York, NY: Parthenon.

Brissot, A., Eroukmanoff V.; Gandilhon M.; Janssen E.; Le Nézet O.; Philippon A.; Simioni M.; Spilka S.; OFDT (2023). Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2022. *Tendances*, 155 : 1-8.

Allain, P. (1973). Hallucinogènes et société : cannabis et peyotl. *Phénomènes culturels et mondes de l'imaginaire*. Paris, Payot Ed.

American Psychiatric Association (2013). *DSM-5: Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Publishing.

Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, Weissman CR, Dinh-Williams LA, Hui K, et al. (2019). Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology (Berl.)*, 236, 731–40. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5106-2>.

Arthur, J. (2003). Mushrooms and Mankind: The Impact of Mushrooms on Human Consciousness and Religion. *The book tree*.

Arveiller J. & Sueur C. (1989). Introgénie et production de savoir sur les toxicomanies, *L'Evolution Psychiatrique*, 54(2), 333-353.

Bauer, M., Pfenning, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J. & Möller, H. J. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5), 334-385.

Baumeister, D., Barnes, G., Giaroli, G. & Tracy D. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(4), 156–169

Beck, O., Helander, A., Karlson-Stiber, C. & Stephanson, N. (1998). Presence of phenylethylamine in hallucinogenic *Psilocybe* mushroom: Possible role in adverse reactions. *Journal of Analytical Toxicology*, 22(1), 45-49.

Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. London. *Staples Press*.

Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E., & Liechti, M. E. (2022). Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 111(4), 886-895. <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>

Begola, M. J. & Schillerstrom, J. E. (2019). Hallucinogens and their therapeutic use : a literature review. *Journal of Psychiatric Practice*, 25(5), 334-346. doi:10.1097/PRA.0000000000000409.

Beheydt, L. L., Schrijvers, D., Docx, L., Bouckaert, F., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2015). Psychomotor retardation in untreated elderly depressed patients. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 196. doi: 10.3389/fpsy.2014.00196.

Benitez F. (1995). *Les champignons hallucinogènes*. Paris, Éditions du Léopard.

Bershad, A. K., Preller, K. H., Lee, R., Keedy, S., Wren-Jarvis, J., Bremmer, M. P., et al. (2020). Preliminary report on the effects of a low dose of LSD on resting-state amygdala functional connectivity. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5, 461–467.

Bershad AK, Schepers ST, Bremmer MP, Lee R, de Wit H. (2019). Acute subjective and behavioral effects of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy human volunteers. *Biological Psychiatry*, 86, 792–800. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.019>.

Bogenschutz, M.P. & Johnson, M.W. (2016). Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 64, 250–8.

Bonnin-Guillaume, S., Hasbroucq, T. & Blin (2008). Mise en évidence d'un ralentissement psychomoteur spécifique à la dépression chez le sujet âgé. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 6(2), 137-144.

Borowiak, K. S., Ciechanowski, K. & Waloszczyk, P. (1998). Psilocybin mushroom (*Psilocybe semilanceata*) intoxication with myocardial infarction. *Clinical Toxicology*, 36(1-2), 47-49.

Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112-1120.

Bradshaw, A.J., Ramírez-Cruz, V., Awan, A.R., Furci, G., Guzmán-Dávalos, L. & Dentinger, B.T.M. (2024). Phylogenomics of the psychoactive mushroom genus *Psilocybe* and evolution of the psilocybin biosynthetic gene cluster. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(3), e2311245121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2311245121>

Brande, E. (1799). Une espèce empoisonnée d'agaric. *Journal Médical et Physique*, 11, 41-43.

Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie: Phytochimie, Plantes médicinales. 4<sup>e</sup> édition. Tec & Doc Lavoisier, Paris,

Bruneton, J. (1993) Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 2e édition, Tec et Doc., Lavoisier, Paris.

Bulmash, E. L., Moller, H. J., Kayumov, L., Shen, J., Wang, X. & Shapiro, C. M. (2006). Psychomotor disturbance in depression: assessment using a driving simulator paradigm. *Journal of Affective Disorders*, 93, 213-218

Burdick, B.V. & Adinoff, B. (2013). A proposal to evaluate mechanistic efficacy of hallucinogens in addiction treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(5), 291–297.

Butler, A. C., Chapman, J. E., Forman, E. M. & Beck, A. T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review*, 26(1), 17-31.

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C.M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V.H. & Nutt, D.J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, Tyacke RJ, Leech R, Malizia AL, Murphy K, Hobden P, Evans J, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ.. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143

Carhart-Harris, R. L., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa2032994

Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). Psychedelics and the brain: a new era of research. *Review of Cognitive Science*, 23(1), 61-72.

Cavanna, F., Muller, S., de la Fuente, L. A., Zamberlan F, Palmucci M, Janeckova L, Kuchar M, Pallavicini C, Tagliazucchi E. (2022). Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind, placebo-controlled study. *npj Translational Psychiatry*, 12(1), 307. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02039-0>

Chambon O. (2009). Chapitre I : Qu'est-ce que les psychédéliques ? Dans : La médecine psychédélique : le pouvoir thérapeutique des hallucinogènes. Paris, *les Arènes*, 17-66.

Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, & Barbui C. (2009). Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD006532.

Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C.. (2009).

- Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373(9665), 746-758.
- Claghorn, J.L., Matthew, R.J., Weinman, M.L. & Hruska, N. (1981). Daytime somnolence in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 42, 342-343.
- Courtecuisse, R. & Deveaux, M. (2004). Champignons hallucinogènes d'Europe et des Amériques : mise au point mycologique et toxicologique. *Annales de Toxicologie Analytique* 16(1) : 36-64.
- Courtecuisse, R. & Duhem, B. (2013). *Guide des champignons de France et d'Europe*. Lausanne, Delachaux & Niestlé.
- Deveaux, M., Courtecuisse, R. & Gosset, D. (1998). Champignons hallucinogènes d'Europe : aspects botaniques et toxicologiques. *Toxicorama*, 10(2), 80-84.
- Doblin, R. (1998). Dr. Leary's Concord Prison Experiment: a 34-year follow-up study. *Journal of Psychoactive Drugs*, 30(4), 419-426. doi: 10.1080/02791072.1998.10399715.
- Dybedal, G. S., Tanum, L., Sundet, K., & Bjolseth, T. M. (2013). Neuropsychological functioning in depression among the elderly. *Frontiers in Psychology*, 4, 381. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00381.
- Egeland, J., Rund, B. R., Sundet, K., Landro, N. I., Asbjornsen, A., Lund, A., Roness, A., Stordal, K. I., & Hughdahl, K. (2003). Attentional profile in schizophrenia compared to depression: differential effects of processing speed, selective attention, and vigilance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 276-284.
- Eliade, M. (1951). *Le chamanisme et les techniques archaïques de l'extase*. Paris, Payot.
- Fadiman J. (2011). *The psychedelic explorer's guide: Safe, therapeutic, and sacred journeys*. Park Street Press.
- Family N, Maillet EL, Williams LTJ, Krediet E, Carhart-Harris RL, Williams TM, Nichols CD, Goble DJ, Raz S. (2020). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older

volunteers. *Psychopharmacology* (Berlin), 237, 841–53.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-019-05417-7>.

Fantegrossi, W. E., Murnane, K. S., & Reissig, C. J. (2008). Behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 17-33.

Farin, L., Hull, L., Unwin, C., Wykes, T., & David, A. (2003). Effects of depression on objective and subjective measures of attention. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 15, 98-104.

Frerejouan, M. (2017). L'hallucination, entre modification et pathologie de la conscience. *Intellectica*, 67, 63-79.

FURST P.T. (1999). Vue d'ensemble sur le chamanisme. In : SEAMAN G., DAY J.-S. (Éd.), *Anciennes traditions, chamanisme en Asie centrale et en Amérique*. Éditions du Rocher- *Le Mail*, Monaco, 13-42.

Garcia-Romeu, A., Barrett, F. S., Carbonaro, T. M., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2021). Optimal doses for psilocybin pharmacotherapy: considerations of weight-adjusted and fixed-dose approaches. *Journal of Psychopharmacology*, 35, 353-361.

Gartlehner, G., Hansen, R. A., Thieda, P., DeVeugh-Geiss, A. M., Gaynes, B. N., Krebs, E. E., Lux, L. J., Morgan, L. C., Shumate, J. A., Monroe, L. G., & Lohr, K. N. (2007). *Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression*. Report No. 07-EHC007-EF. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality (US),

Gartz, J. (1990). *Narrenschwämme. Psychotrope Pilze in Europa. Herausforderung an Forschung und Wertesystem*. Berlin, Bâle : Heuwinkel, 136 pp.

Gartz, J. (1997). *Magic Mushrooms Around the World*. Los Angeles, CA: LIS Publications.

Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H. & Van Rhoads R. S. (2010). Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder (third edition). *The American Journal of Psychiatry*, 167(10), 1.

Goodwin, G.M., Malievskaia, E., Aaronson, S.T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., Haumann, H. M., Hellerstein, D. J., Hoppe, A. I., Husain, M. I., Jelen, L. A., Kamphuis, J., Kawasaki, J., Kelly, J. R., Key, R. E., Kishon, R., Knatz Peck, S., Knight, G., Koolen, M. H. B., Lean, M., Licht, R. W., Maples-Keller, J. L., Mars, J., Marwood, L., McElhiney, M. C., Miller, T. L., Mirow, A., Mistry, S., Mletzko-Crowe, T., Modlin, L. N., Nielsen, R. E., Nielson, E. M., Offerhaus, S. R., O'Keane, V., Páleníček, T., Printz, D., Rademaker, M. C., Reemst, A., Reinholdt, F., Repantis, D., Rucker, J., Rudow, S., Ruffell, S., Rush, A. J., Schoevers, R., Seynaeve, M., Shao, S., Soares, J., Somers, M., Stansfield, S., Sterling, D., Strockis, A., Tsai, J., Visser, L., Wahba, M., Williams, S., Young, A., Ywema, P., & Zisook, S. (2022). Single-dose psilocybin for treatment-resistant episode of major depression. *The New England Journal of Medicine*, 387(18) : 1637-1648. doi: 10.1056/NEJMoa2206443.

Gorwood, P., Devantoy R., S., Baylé, F., & Melon C. (2014). Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 1630-1640.

Granger, B. (2002). Les substances hallucinogènes. In : Fénelon G., Cambier J. & Widlôcher D. (éds.), *Hallucinations, regards croisés*. Paris: Masson, 213-224.

Grieshaber, A.F., Moore, K.A., & Levine, B. (2001). Detection of psilocin in human urine. *Journal of Forensic Sciences*, 46(3), 627-630.

Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berlin)*, 218, 649-665.

Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL & Greer GR.. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68, 71-78.

Gronwall, D.M.A., & Wrightson, P. (1974). Delayed recovery of intellectual function after mild head injury. *The Lancet*, 14(2), 605-609.

Gross S.T. (2000). Detecting psychoactive drugs in the developmental stages of mushrooms. *Journal of Forensic Sciences*, 45(3), 527-537.

- Gross S.T. (2002). Psychotropic drugs in developmental mushrooms: a case study review. *Journal of Forensic Sciences*, 47(6), 1298-1302.
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*, 277, 99-120.
- Hamayon, R. (2015). Chapitre 6 : La verticalisation du monde. In : *Le chamanisme : Fondements et pratiques d'une forme religieuse d'hier et d'aujourd'hui* (pp. 111–120). Paris: Eyrolles.
- Hasler, F., Bourquin, D., Breneisen, R., Baer, T., & Vollenweider, F. (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in humans. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 72, 175-184
- Hasler, F., Bourquin, D., Brenneisen, R., & Vollenweider, F. X. (2002). Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in humans. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30, 331-339.
- Hautefeuille, M., & Véléa, D. (2002). Les drogues de synthèse. Paris : Presses Universitaires de France, collection "Que sais-je", 127.
- Heim R., Wasson R.G. (1958). Les champignons hallucinogènes du Mexique. Paris : *Editions du Muséum National d'Histoire Naturelle*.
- Heim, R. (1978). Les champignons toxiques et hallucinogènes. Paris, Boubée.
- Hell B. (1999). Possession et chamanisme, les maîtres du désordre. *Flammarion*, Paris.
- Hennig, W. (1950). Grundzüge einer Theorie der phylogenetischen Systematik. Deutscher Zentralverlag, Berlin.
- Hillebrand, J., Olszewski, D., Sedefov, R., & Hughes, B. (2006). *Objectif Drogue*. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT).
- Hirsch, M. (2002). Appui scientifique et technique sur les risques liés à la présence d'Amanite panthère dans un lot de champignons secs (2002-SA-0215). *Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Anses)*.

Hollister, L. E. (1961). Clinical, biochemical, and psychological effects of psilocybin. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 130, 42-52.

Holzmann, P. P. (1995). Determination of psilocybin metabolites in human plasma and urine. Thèse de doctorat, université de Tübingen, Allemagne.

Honyiglo, E., Franchi, A., Cartiser, N., Bottinelli, C., Advenier, A. S., Bévalot, F., & Fanton, L. (2019). Unpredictable behavior under the influence of "magic mushrooms": a case report and review of the literature. *Journal of forensic sciences*, 64(4), 1266–1270.

Horita, A. (1963). Some biochemical studies on psilocybin and psilocin. *Journal of Neuropsychiatry*, 4, 270-273.

Hutten N, Mason NL, Dolder PC, Kuypers KPC. (2019). Motives and side-effects of microdosing with psychedelics among users. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22, 426–34.

Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C., Theunissen, E. L., Holze, F., Liechti, M. E., Feilding, A., Ramaekers, J. G., & Kuypers, K. P. C. (2020). Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers : A placebo-controlled dose-effect finding study. *European Neuropsychopharmacology*, 41, 81-91.

Hutten, NRPW, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, Varghese N, Eckert A, Feilding A, Ramaekers JG, Kuypers KPC.. (2020). Low doses of LSD acutely increase plasma BDNF levels in healthy volunteers. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4, 461-466.

Ivyer, C., & Dorrington, L. (1984). Intravenous injection of mushrooms. *Medical Journal of Australia*, 140(3), 182.

Johnson, M. W., Griffiths, R. R., & Hendricks, P. S. (2019). Psilocybin-assisted therapy for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 33(11), 1191-1202.

Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human research with hallucinogens: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 603-620.

- Karch, S.B. (2002). Hallucinogènes. In : Karch S.B. (éd.), *Pathology of Drugs of Abuse*. Boca Raton: CRC Press, pp. 302-306.
- Kerouac, J. (1957). *On the Road*. Traduction française : *Sur la route* (1976). Gallimard.
- Kivela, S.L., Viramo, P., & Pakkala K. (2000). Factors predicting chronicity of depression in old age. *International Psychogeriatrics*, 12, 183-194.
- La Barre, W. (1974). Psychedelic plants and the shamanic origins of religion. In: Furst, P. T. (Ed.), *Flesh of the Gods, the Ritual Use of Hallucinogens*. Seuil, Paris, 249-266.
- Landro, N. L., Stiles, T. C., & Stevold, H. (2001). Neuropsychological function in non-psychotic major unipolar depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14, 233-240.
- Laurent, E., & Vandell, P. (2016). *Neuropsychologie, de l'humeur normale à la dépression en psychologie cognitive, neuroscience et psychiatrie* (1re éd.). Paris : De Boeck.
- Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H., Schecke, H., & Klein, M. (2020). Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects, and harm reduction. *International Journal of Drug Policy*, 75, 102600. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.11.008>.
- Leuner H. (1981). Hallucinogens. Bern, Stuttgart, Vienna: Huber.
- Lévi-Strauss, C. (1970). Les champignons dans la culture. A propos d'un livre de M. R. G. Wasson. *L'Homme*, 10(1), 5-16.
- Ljuslin, M., & Schaller, A. (2017). Réémergence de la médecine psychédélique. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy*, 168(3), 61–72.
- Mac Rae, E. (1998). Santo Daime and Santa Maria - The licit ritual use of ayahuasca and the illicit use of cannabis in a Brazilian Amazonian religion. *The International Journal of Drug Policy*, 9, 325.
- Majer, M., Ising, M., Künzel, H., Binder, E. B., Holsboer, F., Modell, S., & Zihl, J. (2004). Divided and sustained attention predict delayed response and relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine*, 34, 1453-1463.

- Matthew W. Johnson & Roland R. Griffiths. (2017). Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14(3), 734–740.
- McKenna, D. J., Repke, D. B., & Peroutka, S. J. (1990). Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*, 29, 193-198.
- Metzner, R. (2005). Introduction: Visionary mushrooms of the Americas. In: *Sacred Mushroom of Visions - Teonanacatl*. Rochester, Vermont: Park Street Press, pp. 1-48.
- Moore, D., Robson, G. D., & Trinci, A. P. J. (2012). *Guide to the fungi of the 21st century*. Cambridge University Press.
- Nabokov, P. (2006). *Native American shamanism: An anthology*. Black Dog & Leventhal Publishers.
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131-181.
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355.
- Nichols, D. E., Johnson, M. W., & Nichols, C. D. (2017). Psychedelics as medicines: An emerging new paradigm. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101, 209-219.
- Olson JA, Suissa-Rocheleau L, Lifshitz M, Raz A, Veissiere SPL. (2020). Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology (Berlin)*, 237, 1371–1382.
- Ona, G., & Bouso, J. C. (2020). Safety potential, benefits, and placebo effect influence in microdosing of psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 119, 194-203.
- Ott J. (1995). *The age of entheogens*. Californie, Natural Products Ed.
- Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*, 7, 357-364.

Peden, N. R., Bissett, A. F., Macaulay, K. E., Crooks, J., & Pelosi, A. J. (1981). Clinical toxicology of "magic mushroom" ingestion. *Postgraduate Medical Journal*, 57, 543-545.

Pedersen-Bjergaard, S., Rasmussen, K. E., & Sannes, E. (1998). Strategies for capillary electrophoretic separation of indole alkaloids in *Psilocybe semilanceata*. *Electrophoresis*, 19(1), 27-30.

Pelt, J.-M. (1983). *Drogues et plantes magiques* (Nouvelle éd.). Paris : Fayard. (p.336).

Perrin M. (1995). *Le chamanisme*. PUF collection « Que sais-je ? », Paris.

Petranker R, Anderson T, Maier LJ, Barratt MJ, Ferris JA, Winstock AR. (2022). Microdosing psychedelics: Subjective benefits and challenges, substance testing behavior, and the relevance of intention. *Journal of Psychopharmacology*, 36, 85–96.

Pollan, M. (2018). *How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us About Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence*. Penguin Books

Polito V, Stevenson RJ. (2019). A systematic study of microdosing psychedelics. *PLoS One*, 14, e0211023.

Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M., & Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in untreated depressed patients. *British Journal of Psychiatry*, 182, 214-220.

Prochazkova L, Lippelt DP, Colzato LS, Kuchar M, Sjoerds Z, Hommel B. (2018). Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology (Berlin)*, 235, 3401–3413.

Ramírez-Cruz, V., Guzmán, G., Villalobos-Arámbula, A. R., Rodríguez, A., Matheny, P. B., Sánchez-García, M., & Guzmán-Dávalos, L. (2013). Phylogenetic inference and trait evolution of the psychedelic mushroom genus *Psilocybe sensu lato* (Agaricales). *Botany*, 91(5), 573–591..

Reitan R. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.

Reynolds, H. T., Vijayakumar, V., Gluck-Thaler, E., Korotkin, H. B., Matheny, P. B., & Slot, J. C. (2018). Horizontal gene cluster transfer increased hallucinogenic mushroom diversity. *Evolution letters*, 2(2), 88–101.

Rootman JM, Kryskow P, Harvey K, Stamets P, Santos-Brault E, Kuypers KPC, et al. (2021). Adults who microdose psychedelics report health-related motivations and lower levels of anxiety and depression compared to non-microdosers. *Scientific Reports*, 11, 22479.

Ross, S. (2012). Serotonergic hallucinogens and emerging targets for addiction pharmacotherapies. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(2), 357-374.

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., et al. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with terminal cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30, 1165-1180.

Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 347-350.

Ruck, C. A., Bigwood, J., Staples, D., Ott, J., & Wasson, R. G. (1979). Entheogens. *Journal of Psychedelic Drugs*, 11(1–2), 145–146.

Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackeim, H. A., Niederehe, G. (2004). Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control in Clinical Trials*, 25(1), 119-142.

Samorini, G. (2017). *The war on drugs: A history*. London: Reaktion Books.

Seaman G., & Day J.-S. (1999). *Anciennes traditions, chamanisme en Asie centrale et en Amérique*. Éditions du Rocher – Le Mail, Monaco.

Sénéquier-Crozet, A., & Canard, B. (2016). *Les champignons endophytes : impact sur les écosystèmes et production de molécules d'intérêt thérapeutique*. Thèse d'exercice, Sciences pharmaceutiques, université Joseph Fourier, Grenoble.

Shulgin, A., & Shulgin, A. (1997). *TiHKAL: la continuation*. Berkeley: Transform Press.

- Shulgin, A. T. (1997). *The chemical story of love*. Berkeley, CA: Ronin Publishing.
- Smith A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test: Manual*. Los Angeles : Western Psychological Services.
- Soubrouillard, A. (2017). Le chamanisme et les plantes hallucinogènes. Thèse d'exercice en Pharmacie, Faculté de pharmacie de Marseille.
- Stamets, P. (1996). *Psilocybin Mushrooms of the World: An Identification Guide*. Berkeley, CA: Ten Speed Press.
- Sticht, G., & Käferstein, H. (2000). Detection of psilocin in body fluids. *Forensic Science International*, 113, 403-407.
- Strassman R. J. (1995). Hallucinogenic drugs in psychiatric research and treatment. Perspectives and prospects, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 183, 127-138.
- Strassman R. J. (1998). Perspectives on DMT research, *Bulletin of the MAPS*, 8(3), 4-11.
- Sueur, C., Benezech, A., Deniau, D., Lebeau, B., & Ziskind, C. (1999). Therapeutic use of hallucinogenic substances: Literature review. Part 1. *Revue Toxibase*, 4(4), 1-28.
- Szigeti B, Kartner L, Blemings A, Rosas F, Feilding A, Nutt DJ, et al. (2021). Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *Elife*, 10, e62878.
- Tassin, J.P. (1992). Hypothèses neurobiologiques des hallucinations. Séminaire de Psychiatrie Biologique. *Pharmuka*, 21, 73-89.
- Tombaugh, T.N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 53-76.
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., et al. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40.

- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). PSILOCYBIN – Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342-356.
- Van Elk, M., Fejer, G., Lempe, P., Prochazckova, L., Kuchar, M., Hajkova, K., et al. (2021). Effects of psilocybin microdosing on awe and aesthetic experiences: A preregistered field and laboratory study. *Psychopharmacology (Berlin)*, 6, 1705-1720.
- Vibert, J.-F., Willer, J.-C., Apartis-Bourdieu, E., et al. (2019). *Neurophysiologie, de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. Masson Elsevier (3ème édition).
- Vollenweider, F.X. (1998). Recent advances and concepts in the search for the biological correlates of altered states of consciousness induced by hallucinogens. *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 1, 21-32.
- Vollenweider, F.X., Vollenweider-Scherpenhuysen, M.F.I., Bäbler, A., Vogel, H., Hell, D. (1998). Psilocybin induces a schizophrenia-like psychosis in humans via serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 9, 3897–902.
- Wadleigh, M. (Réalisateur), Schoonmaker, T., & Scorsese, M. (Assistant Réalisateur). (1970). *Woodstock* [Film documentaire]. États-Unis : Wadleigh-Maurice.
- Wasson, R.G. (1957). The search for the magic mushrooms. *Life*, 42, 100-120.
- Wasson, R.G. (1974). The divine mushroom of immortality. In "The Flesh of the Gods: The Ritual Use of Hallucinogens", Furst, P.T. (Ed.). Paris: Le Seuil, pp. 182-203.
- Wasson, R. G. (1980). *The wondrous mushroom: Mycology in Mesoamerica*. McGraw-Hill.
- Webb M, Copes H, Hendricks PS. (2019). Narrative identity, rationality, and microdosing classic psychedelics. *International Journal of Drug Policy*, 70, 33–39.
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Scale Reviser*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Widlocher D. (1983). *Le ralentissement dépressif*. Paris : PUF.

Winkelman, M. (2014). Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation : Evaluating treatments with LSD, Peyotl, Ibogaine and Ayahuasca. *Current Drug Abuse Review*, 7(2), 101-116.

Winter, J.C., Rice, K.C., Amorosi, D.J., Rabin, R.A. (2007). Contrôle de stimuli induit par la psilocybine chez le rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87, 472-480.

Wolfe, T. (1968). L'épreuve de l'acide électrique Kool-Aid. Picador USA. 432 pages.

Zimmermann, P., & Fimm, B. (2012). TAP 2.3. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung version 2.3. (Test d'évaluation de l'attention). *Herzogenrath: psytest*.

## ANNEXES

### ANNEXE N° 1 :

Tableau 1 des stupéfiants (convention de 1961) (Inserm, 2012) :

Tableau	Dangerosité	Degré de contrôle	Exemples de substances
I	Substances présentant un risque d'abus important (abus et effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne, le cannabis)	Très strict Les substances de ce tableau sont soumises à toutes les mesures de contrôle applicables aux substances sous cette Convention (art. 2.1)	Cannabis et dérivés, cocaïne, héroïne, méthadone, morphine, opium
II	Substances utilisées à des fins médicales et ayant un faible risque d'abus (risques comparables à la codéine)	Moins strict	Codéine, dihydrocodéine, propiram
III	Préparations contenant des substances classées dans les tableaux I et II à faible risque d'abus ou d'effets nocifs ainsi que les substances non aisément « récupérables » ou extractibles	Léger Selon l'Organisation mondiale de la santé, ces préparations ne présentent pas de risque d'abus	Préparations à base de codéine, dihydrocodéine, propiram
IV	Substances du tableau I ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans pour autant disposer d'une valeur thérapeutique	Très strict Conduisant à une interdiction complète de la « production, fabrication, exportation et importation, commerce, possession ou usage d'un de ces produits à l'exception de quantités nécessaires pour la recherche scientifique et médicale » (art. 2.5.b)	Cannabis et résine de cannabis, héroïne

Tableau 2 des psychotropes (Convention de 1971) (Inserm, 2012) :

Tableau	Dangerosité	Degré de contrôle	Exemples de substances
I	Substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible	Très strict L'usage est interdit sauf pour des « raisons scientifiques ou médicales »	LSD, MDMA (ecstasy), mescaline, psilocybine, tétrahydrocannabinol
II	Substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique considérée comme faible à moyenne	Moins strict	Amphétamines et stimulants de type amphétaminique
III	Substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais possédant une valeur thérapeutique moyenne à grande	Ces substances sont accessibles à des fins médicales	Barbituriques (incluant amobarbital), buprénorphine
IV	Substances avec un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais présentant une valeur thérapeutique faible à grande	Ces substances sont accessibles à des fins médicales	Anxiolytiques et sédatifs, analgésiques opiacés, incluant allobarbital, phénobarbital, diazépam, lorazépam, témazépam

## ANNEXE N° 2 :

Liste des substances actives par classe d'hallucinogène :

Classe	sous-classe	Origine	substance
<b>Tryptamines</b>		Naturelle	bufoténine : 5-OH-DMT (Yopo) psilocine : 4-OH6DMT (Psilocybe) psilocybine (Psilocybe) ibogaïne (Tabernanthe Iboga)
		Synthétique	N,N-diméthyltryptamine (DMT) DET, DPT
<b>Phényléthylamines</b>	hallucinogènes et « designer drugs »	Synthétique	MDMA, MDEA, MDA, MBDB, DOB, DOM, 2CB, MTA, 2C-T2, 2C-T7
		Naturelle	mescaline (Peyotl, San Pedro) myristicine (Noix de muscade)
	amphétamines	Naturelle	cathinone (Khat) éphédrine (Ephédra)
		Synthétique	amphétamine, méthamphétamine, PCA, PMA salbutamol (Ventoline®) amfépramone (Ténuate Dospan®) fenfluramine (Pondéral®) dexfenfluramine (Isoméride®)
<b>Cannabinoïdes</b>		Naturelle	cannabinol delta-tétrahydrocannabinol
		Synthétique	nabilone (Cesamet®) dronabinol D9-THC (Marinol®)
<b>β-carbolines</b>		Naturelle	harmaline (Passiflore) harmine (Ayahuasca, Yagé) harmaline
<b>Esthers divers</b>	glycolates	Naturelle	atropine, scopolamine et hyosciamine (Datura, Belladone, Jusquiame, Mandragore)
		Synthétique	Ditran trihexyphénidyl (Artane®) bipériden (Akineton Retard®)
	amanite tue-mouche	Naturelle	muscimol acide iboténique muscazone
	kawalactone	Naturelle	méthysticine, kawaïne, yangonine (Kava-kava)
	arylhéxylamine	Synthétique	phencyclidine (PCP) kétamine (Kétalar®)
	acides lysergiques	Synthétique	diéthylamide de l'acide lysergique (LSD)
		Naturelle	isoergine, ergine (ololiuqui, volubilis, bois de rose)
<b>Produits volatiles</b>		Synthétique	ether, chloroforme, essence, trichloréthylène oxyde nitrique (gaz hilarant) nitrite d'amyl (poppers)
<b>Autres</b>		Synthétique	Gamma hydroxy butyrate

## ANNEXE N°3 :

### Le trouble dépressif caractérisé (TDC) :

#### Critère A :

- Présence d'au moins 5 des symptômes suivants pendant une durée d'au moins deux semaines, avec une modification par rapport à l'état antérieur. Au moins 1 des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir qui ne pourra pas être attribué à une affection générale. Ces symptômes doivent être présents quotidiennement, pratiquement tout au long de la journée :
  - **Humeur dépressive**, irritabilité présente.
  - **Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir** pour toutes ou presque toutes les activités auparavant enrichissantes.
  - **Perte ou gain de poids (5%)** sans régime, ou **augmentation ou diminution** de l'appétit.
  - **Insomnie ou hypersomnie** presque tous les jours.
  - **Fatigue ou perte d'énergie** tous les jours
  - **Agitation ou ralentissement psychomoteur** presque tous les jours.
  - **Sentiment de culpabilité, de dévalorisation** excessive et inapproprié.
  - **Diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer avec une indécision.**
  - Pensées de morts récurrentes (pas seulement la peur de mourir), des **idées suicidaires** sans plans précis.

#### Critère B :

- Les symptômes entraînent une détresse et une altération du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines.

#### Critère C :

- Les symptômes ne sont pas dus à un effet physiologique direct, tel que la prise de médicaments, ou une affection médicale.

#### Critère D :

- L'épisode ne se superpose pas à une schizophrénie, un trouble délirant ou à un autre trouble psychotique.
- Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

## ANNEXE N°4 :

- Ralentissement

### **La partie A du Trail Making Test (TMT A de Reitan, 1958) :**

C'est une évaluation des fonctions exécutives, notamment des personnes ayant subi un AVC (Accident Vasculaire Cérébral).

Ce test requiert des capacités motrices intactes (le test verbal est possible aussi) et comprend deux tâches :

- Partie A :

- 25 cercles numérotés de 1 à 25 distribués sur une feuille de papier aléatoirement, la personne doit relier les cercles dans l'ordre croissant en débutant par 1 avec un crayon, aussi rapidement que possible.

- Partie B :

- 25 cercles numérotés de 1 à 13 et lettrés d'A à L, distribués aléatoirement sur une feuille, la personne doit relier les cercles en alternant les chiffres et lettres dans l'ordre croissant (1, A, 2, B, 2, C.)

### **Le Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982) :**

C'est un test court (5minute) et simple permettant l'évaluation des fonctions cognitives en faisant appel à différentes fonctions comme l'attention, la perception, la vision spatiale, la mémoire de travail et la vitesse psychomotrice.

### **Le sous test code de la Wechsler Adult Intelligence Scale**

**WAIS** (Wechsler, 1997) :

C'est un test composé de plusieurs tests brefs et de sous test commençant par un item simple afin de progresser vers des items de plus en plus difficiles à résoudre.

On y retrouve des tests verbaux, non-verbaux de performances (puzzles, cubes...)

Chaque sous test donne un nombre de points évalués à la fin par le psychologue, le score global nous donne le Quotient Intellectuel (QI).

- L'Attention

**Test de Performance Continue (CPT de Rosvold et al. 1956) :**

Il consiste à appuyer sur un bouton quand une lettre cible apparaît et de s'y abstenir lorsqu'un « X » apparaît. Pour les patients dépressifs il y a une diminution des performances au fil des minutes contrairement au groupe contrôle.

**Le PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task) (Gronwald et Wrihston, 1974) :**

Il évalue la capacité de traitement de l'information ainsi que l'attention partagée et l'attention soutenue en présentant une série aléatoire de chiffres allant de 1 à 9 à un rythme imposé (2 chiffres par sec...).

Le sujet devra donner oralement le résultat de l'addition du chiffre présenté avec celui précédent.

## ANNEXE N°5 :

Tableau (n°1) récapitulatif des molécules existantes :

CLASSE	MOLÉCULES	NOM COMMERCIAL	CLASSIFICATION CLINIQUE	MÉCANISMES PHARMACOLOGIQUES
<b>Tricycliques</b>	Amitryptiline	Laroxyl	Sédatif (S)	Inhibent la recapture de 5HT et NA à divers degrés
	Maprotiline	Ludiomil		
	Imipramine	Tofranil	Intermédiaire (I)	Anticholinergique ++ Antihistaminique (S > I) Effet $\alpha$ adrénolytique (S > I)
	Clomipramine	Anafranil		
<b>ISRS</b>	Citalopram	Seropram	Intermédiaire	Inhibition de la recapture 5HT  À divers degrés : – inhibent la recapture de NA et Dopamine – effets anticholinergiques mais souvent mineurs – inhibent cytochromes P450 1A2, 2D6 et 2A4
	Escitalopram	Seroplex		
	Fluvoxamine	Floxyfral		
	Paroxétine	Deroxat/Divarius		
	Sertraline	Zoloft		
	Fluoxétine	Prozac	Stimulant	
<b>IRSN</b>	Milnacipran	Ixel	Intermédiaires	Inhibition de la recapture de 5HT supérieure à celle de la NA (5HT >> NA) (sauf milnacipran NA > 5HT) Inhibition du cytochrome P450 2D6 par duloxétine et venlafaxine
	Duloxétine	Cymbalta		
	Venlafaxine	Effexor		
<b>IMAO</b>	Iproniazide (non sélectif)	Marsilid	Désinhibiteur	Inhibent la monoamine oxydase : $\uparrow$ 5HT, NA et Dopamine
	Moclobémide (sélectif A)	Moclamine		
<b>Autres</b>	Miansérine	Athymil	Sédatif	Inhibent la recapture de 5HT via leur effet antagoniste des récepteurs $\alpha_2$ adrénergique Antihistaminiques ++
	Mirtazapine	Norset		
	Tianeptine	Stablon	Intermédiaire	Glutamatergique
	Agomélatine	Valdoxan		Antagoniste sérotoninergique Agoniste mélatoninergique

Tableau n°2 : les contre-indications à la prescription

CLASSE D'AD	CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES	CONTRE-INDICATIONS RELATIVES
<b>Tricycliques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glaucome à angle fermé</li> <li>- Adénome de prostate</li> <li>- Infarctus récent et coronaropathie non stabilisée</li> <li>- Insuffisance cardiaque décompensée</li> <li>- Trouble du rythme cardiaque</li> <li>- Association aux IMAO</li> <li>- Hypersensibilité connue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsie (abaissement du seuil épileptogène)</li> <li>- Insuffisance hépatique et rénale : posologie à adapter</li> <li>- Age &gt; 75 ans</li> <li>- Trouble démentiel</li> <li>- Grossesse et allaitement : peser le rapport bénéfice/risque</li> </ul>
<b>ISRS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Association aux IMAO</li> <li>- Hypersensibilité connue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique et rénale : posologie à adapter</li> <li>- Grossesse et allaitement : peser le rapport bénéfice/risque</li> </ul>
<b>IRSN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Association aux IMAO</li> <li>- Hypersensibilité connue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique et rénale : posologie à adapter</li> <li>- Grossesse et allaitement : peser le rapport bénéfice/risque</li> </ul>
<b>IMAO</b>	<p>Non sélectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Phéochromocytome</li> <li>- Accident vasculaire cérébral</li> <li>- Polynévrites</li> <li>- Hypersensibilité connue</li> </ul> <p>Sélectifs : hypersensibilité connue</p>	<p>Non sélectifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grossesse et allaitement (préférer les tricycliques et ISRS)</li> <li>- Alimentation riche en tryptophane et tyramine</li> </ul> <p>Sélectifs : grossesse et allaitement</p>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Association aux IMAO</li> <li>- Hypersensibilité connue</li> <li>- Insuffisance hépatique pour l'agomélatine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique et rénale : posologie à adapter</li> <li>- Grossesse et allaitement : peser le rapport bénéfice/risque</li> </ul>

Les traitements biologiques non médicamenteux :

• La **stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS)**

Elle consiste à produire un champ magnétique dans une bobine placée sur le scalp qui se transforme en courant électrique pour dépolariser les neurones du cortex cérébral au niveau des structures d'intérêts.

• La **stimulation transcranienne à courant continu (tDCS),**

Un courant de faible intensité est transmis aux cellules neuronales par deux électrodes posées sur le scalp.

• La **stimulation du nerf vague (SNV)**

Ce système consiste à envoyer une série d'impulsions électriques au nerf vague avec une fréquence définie sur la journée. Le nerf vague ayant des connexions anatomiques directes et indirectes avec le système de neurotransmission trimonoaminergiques du tronc cérébral, une telle stimulation entrainerait la production de neurotransmetteurs.

## ANNEXE N°6 :

Ensemble des tests et échelles d'évaluation.

### L'échelle d'évaluation d'anxiété et de dépression d'Hamilton

- L'échelle de dépression de Hamilton est un test d'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs, utilisable pour toutes les personnes ; y compris les personnes âgées (même si certaines questions concernent les activités professionnelles)
- Cette évaluation permet de coter une dépression et d'en assurer le suivi
- Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :
  - o De 10 à 13 : les symptômes dépressifs sont légers
  - o De 14 à 17 : les symptômes dépressifs sont légers à modérés
  - o Au-dessus de 18 : les symptômes dépressifs sont modérés à sévères.

Cet examen donne lieu à une cotation CCAM : **Code = ALQP003 - Tarif = 69,12 € applicable 1 fois par an**

<https://www.mgfrance.org/images/utilitaires-medicaux/test-hamilton.htm>

### Le STAI-Y : Inventaire d'anxiété état-trait

Le STAI-Y est une épreuve destinée à évaluer l'anxiété momentanée et l'anxiété habituelle.

Le STAI-Y comprend 2 échelles de 20 items chacune :

- L'échelle d'anxiété-état évalue les sentiments d'appréhension, la tension, la nervosité et l'inquiétude que le sujet ressent au moment de la consultation. C'est un indicateur des modifications transitoires de l'anxiété provoquées par des situations thérapeutiques ou aversives.
- L'échelle d'anxiété-trait évalue les sentiments d'appréhension, la tension, la nervosité et l'inquiétude que le sujet ressent habituellement. Cette échelle a pour but de repérer l'anxiété comme disposition stable. Elle constitue ainsi le point de départ d'une action thérapeutique.

Le STAI-Y est aussi utilisé pour étudier l'effet de l'anxiété sur la mémoire, la performance en apprentissage ou l'ajustement à des situations stressantes.

<https://www.pearsonclinical.fr/stai-y>

### **Le BDI : Inventaire de dépression de Beck**

L'outil permet une estimation quantitative de l'intensité des sentiments dépressifs.

Il comporte 21 items de **symptômes** et **d'attitudes** (il existe une version courte comprenant 13 items), qui décrivent une manifestation comportementale spécifique de la dépression, gradués de 0 à 3 par une série de 4 énoncés reflétant le degré de gravité du symptôme.

Il existe une version adaptée pour les enfants, l'Inventaire de dépression de l'enfant (CDI).

Construit sur la base des critères diagnostiques des troubles dépressifs du DSM-IV, cet inventaire permet de mesurer la sévérité de la dépression et de préciser la nature des troubles.

Ce test propose deux étalonnages : "population tout-venant" et "population psychiatrique".

Il existe trois versions de cet inventaire : l'original, publié pour la première fois en 1961, puis révisé en 1978 sous le nom de IDB-1A, et l'IDB-II, publié en 1996.

<https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/catalogue/tests-psychologiques/beck-depression-inventory.html>

### **Quick Inventory of Depressive symptoms**

Le test mesure grâce à 16 items les symptômes qui correspondent aux critères diagnostiques de la dépression définis par le *DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)*.

### **L'échelle de Yale-Brown (Troubles obsessionnels compulsifs).**

C'est un indicateur de mesure du trouble obsessionnel compulsif, cette échelle a été développée à l'Université Yale et se compose de deux sous-échelles distinctes : une pour les obsessions et une pour les compulsions.

L'évaluation des obsessions comprend des questions sur la fréquence, la gravité et le degré de résistance aux pensées obsessionnelles. Pour les compulsions, l'évaluation porte sur la fréquence et la durée des comportements compulsifs, ainsi que sur le degré de contrôle de la personne sur ces comportements.

Les scores obtenus à partir de l'échelle de Yale-Brown aident les professionnels de la santé mentale à évaluer la gravité des symptômes chez une personne donnée, à suivre l'évolution des symptômes au fil du temps et à évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques. Il convient de noter que cette échelle est spécifiquement conçue pour évaluer les symptômes liés aux TOC et n'est pas adaptée à d'autres troubles mentaux.

[https://psychologie-ge.ch/Test\\_TOC\\_Y-Bocs.html](https://psychologie-ge.ch/Test_TOC_Y-Bocs.html)

### **Mini international Neuropsychiatric Interview (MINI) :**

C'est un outil d'entrevue diagnostique standardisé utilisé en psychiatrie et en recherche clinique. Conçue pour être réalisée rapidement, la MINI évalue une gamme de troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles psychotiques, les troubles alimentaires, et d'autres encore. Elle est structurée de manière à faciliter le diagnostic et à suivre les critères diagnostiques du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) et de la Classification internationale des maladies (CIM). La MINI est souvent utilisée comme un outil efficace pour obtenir des informations diagnostiques de base dans un court laps de temps.

### **L'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg :**

L'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) est un outil clinique largement utilisé pour mesurer la sévérité des symptômes de la dépression chez les adultes. Elle a été développée par les psychiatres suédois Stuart Montgomery et Marie Asberg.

Cette échelle se compose de 10 items évaluant différents aspects de la dépression, tels que l'humeur, l'apathie, la capacité de travail, l'appétit, le sommeil et d'autres symptômes liés à la dépression. Chaque item est évalué sur une échelle de 0 à 6, avec des scores plus élevés indiquant une sévérité plus importante des symptômes.

La MADRS est souvent utilisée par les professionnels de la santé mentale pour évaluer l'efficacité d'un traitement antidépresseur et pour suivre l'évolution des symptômes au fil du temps. Elle permet d'obtenir une mesure quantitative de la sévérité de la dépression et peut servir à guider les décisions cliniques en matière de traitement.

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024.

**Nom : MEFTOUH**  
**Prénom : Réda**

**Titre de la thèse : Utilisation de la psilocybine dans la dépression résistante**

**Mots-clés : Psilocybine, dépression, dépression résistante, champignons hallucinogènes, sérotonine.**

---

**Résumé :** La dépression majeure est un trouble mental invalidant, touchant des millions de personnes dans le monde et se caractérisant par une humeur dépressive persistante et une perte d'intérêt pour les activités quotidiennes. Malgré la disponibilité de divers traitements antidépresseurs, une proportion significative de patients ne répond pas de manière adéquate aux thérapies conventionnelles, menant à des cas de dépression résistante. Dans ce contexte, la psilocybine, un composé psychédélique présent dans certains champignons, suscite un intérêt croissant en tant que potentiel thérapeutique innovant. Des études cliniques récentes ont exploré l'efficacité de la psilocybine comparée à des traitements standards comme l'escitalopram, démontrant des résultats prometteurs, notamment une amélioration plus marquée des symptômes dépressifs et des taux de rémission plus élevés dans certains cas. Ces recherches soulignent la nécessité d'investigations plus approfondies pour valider l'efficacité de la psilocybine et déterminer son rôle dans les protocoles de traitement de la dépression, en particulier pour les patients ne répondant pas aux traitements traditionnels.

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Pierre-Arthur MOREAU, maître de conférences, université de Lille.

**Assesseur(s) :** M. Stéphane WELTI, docteur en pharmacie, Lille.

**Membre(s) extérieur(s) :** M. Antoine LOISON, Pharmacien assistant spécialiste, Valenciennes.