

Université de Montréal

La psilocybine dans le traitement des symptômes d'anxiété et de dépression chez les patients
souffrant d'un cancer : une revue systématique

Par

Maëlle Bisson

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de maître

en Psychologie

Août 2023

© Maëlle Bisson, 2023

“Psychedelics are not a substitute for faith. They are a door to authentic faith, born of encountering directly the sacred dimension of everyday experience. This is not the only gate to that discovery, but it is the most ancient and universal, and potentially the most accessible to the majority of the human race.”

Doblin et Burge (2014, p. 86)

Résumé

Il n'est pas rare que souffrir d'un cancer occasionne des symptômes de dépression et d'anxiété. Ces derniers affectent le traitement, entraînant une moins bonne adhérence à celui-ci, une réduction de la qualité de vie ainsi qu'un taux de suicide plus élevé. Les patients se voient alors souvent prescrire des antidépresseurs. Or, leur efficacité est limitée et ils provoquent souvent de nombreux effets secondaires désagréables. Après des années passées sous silence, la psilocybine, à la suite de son inscription dans l'Annexe 1, s'impose comme traitement prometteur pour de nombreuses psychopathologies.

Ce mémoire présente une revue systématique de la littérature des études entreprises chez les patients atteints de cancer traités par la psilocybine doublée avec une psychothérapie comme traitement contre leurs symptômes de dépression et d'anxiété. L'objectif est de déterminer si, sur la base de ces études, la psilocybine se révèle un traitement efficace contre les symptômes de dépression et d'anxiété chez cette population, tout en présentant les limites et enjeux de celles-ci.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement avec la psilocybine. Cependant, bien que la psilocybine soit une substance non-addictive, elle est illégale dans la plupart des pays, rendant plus complexes et plus coûteux les essais cliniques impliquant son administration à des sujets humains. Néanmoins, la psilocybine, combinée avec une psychothérapie, s'avère être un traitement particulièrement intéressant. Dans un contexte médical, elle n'est pas associée à des effets secondaires importants et permet des améliorations au niveau de la qualité de vie, diminuant les symptômes de dépression et d'anxiété chez les patients atteints de cancer.

Mots-clés : psilocybine, psilocine, dépression, anxiété, cancer

Abstract

It's not uncommon for cancer sufferers to experience symptoms of depression and anxiety. These affect treatment, leading to poorer adherence, reduced quality of life and a higher suicide rate. As a result, patients are often prescribed antidepressants. However, their efficacy is limited, and they often cause numerous unpleasant side-effects.

After years of silence, psilocybin is now emerging as a promising treatment for many psychopathologies, following its inclusion in Schedule 1. This dissertation presents a systematic literature review of studies undertaken in cancer patients treated with psilocybin coupled with psychotherapy as a treatment for their symptoms of depression and anxiety. The aim is to determine whether, on the basis of these studies, psilocybin presents an effective treatment for symptoms of depression and anxiety in this population, while presenting their limitations and challenges.

Further research is needed to assess the efficacy and safety of psilocybin treatment. However, although psilocybin is a non-addictive substance, it is illegal in most countries, making clinical trials involving its administration to human subjects more complex and costly.

Nevertheless, psilocybin, combined with psychotherapy, has proved to be a particularly interesting treatment. In a medical context, it is not associated with significant side-effects and leads to improvements in quality of life, reducing symptoms of depression and anxiety in cancer patients.

Keywords : psilocybin, psilocin, depression, anxiety, cancer

Table des matières

<i>Résumé</i>	3
<i>Abstract</i>	4
<i>Remerciements</i>	8
<i>Introduction</i>	9
Pertinence du projet	10
<i>Objectifs</i>	12
<i>Historique de la psilocybine</i>	12
<i>Réglementation actuelle de la psilocybine au Canada</i>	16
<i>Méthode de psychothérapie assistée par la psilocybine : le déroulement des séances</i>	21
<i>Recherches et usages thérapeutiques de la psilocybine</i>	23
Le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC).....	23
Le traitement de la dépression majeure.....	24
Le traitement de dépression résistante au traitement.....	26
Le traitement de l'addiction à l'alcool	29
Le traitement de l'addiction au tabac	30
Le traitement de l'algie vasculaire de la face (AVF)	31
<i>Méthode</i>	32
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	33
Extraction et synthèse des données.....	33
<i>Résultats</i>	35
<i>Discussion</i>	45
Limites des études	45
Chimie.....	48
Pharmacologie	50
Mécanismes neuraux d'action	52
Effets neuropsychologiques	58
L'importance de l'expérience mystique.....	59
Recommandations pour la recherche future	62
Limites de ce travail.....	63
<i>Conclusion</i>	64
<i>Références</i>	67
<i>Annexe A</i>	85
<i>Annexe B</i>	89

Liste des tableaux

Tableau I	85
<i>Recherches et usages thérapeutiques de la psilocybine</i>	
Tableau II	89
<i>Recension des études sélectionnées dans le cadre de ce mémoire</i>	

Liste des figures

Figure 1	20
<i>Facteurs pouvant amener à la surestimation des tailles d'effets</i>	
Figure 2	34
<i>Démarche de sélection des études scientifiques</i>	
Figure 3	49
<i>Structures chimiques de la psilocybine et de la psilocine</i>	
Figure 4	50
<i>Structure chimique du neurotransmetteur de sérotonine</i>	
Figure 5	55
<i>Visualisation des connexions cérébrales dans le cerveau d'une personne sous psilocybine et d'une personne n'ayant pas reçu la substance</i>	

Remerciements

Avant toute chose, la réalisation de ce mémoire a été une formidable aventure au cours de laquelle j'ai pu compter sur le soutien infaillible de la Professeure Carole Sénéchal, ma directrice de mémoire. Ses conseils avisés, sa disponibilité ainsi que sa supervision bienveillante m'ont permis d'étoffer ma réflexion tout au long de la rédaction.

Je voudrais aussi exprimer ma sincère gratitude envers le Professeur Serge Larivée, pour sa patience et son aide précieuse.

Enfin, un grand merci à mes proches, tout particulièrement mes parents, ma marraine et mon parrain pour leur soutien.

Introduction

Sans surprise, le diagnostic d'une maladie mortelle ainsi que son développement entraînent non seulement une détérioration physique significative mais aussi des conséquences graves sur la santé mentale. Être atteint d'un cancer ou d'une autre maladie létale peut s'avérer la voie royale vers des symptômes d'anxiété et de dépression. Il est largement établi dans la littérature que ces derniers ont des répercussions sur le traitement, entraînant une moins bonne adhérence à celui-ci et, partant, une réduction de la qualité de vie (Arrieta et al., 2013 ; Skarstein et al., 2000) ainsi qu'un taux de suicide plus élevé (Yu et al., 2012). Plus précisément, le syndrome de démoralisation entre souvent en jeu et se caractérise par la manifestation de détresse existentielle en réponse à des troubles médicaux mortels. Cette détresse existentielle inclut des phénomènes tels que le désespoir, la perte de volonté de vivre, la perte de sens et de dignité, le sentiment d'être un poids pour les autres, un isolement social, des pensées suicidaires, une humeur dépressive et un niveau significatif d'anxiété (Boston et al., 2011 ; Boston et Mount, 2006 ; Breitbart et al., 2000 ; Chochinov et al., 2005 ; Jaiswal et al., 2014 ; Kissane et al., 2001).

En revanche, un nombre croissant de preuves tend à établir que le bien-être existentiel et spirituel des patients atteints d'une maladie mortelle est associé à de meilleurs résultats médicaux ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie et agirait à titre de facteur de protection contre la dépression, le désespoir et l'envie de mourir (Malone et al., 2018). En somme, nous assistons à une prise de conscience croissante que les crises psychologiques, spirituelles et existentielles vécues par beaucoup de patients et leurs familles doivent être prises au sérieux et de la meilleure manière possible (Grob et al., 2011).

Bien que des interventions pharmacothérapeutiques et psychosociales soient généralement adoptées pour traiter l'anxiété et la dépression chez ces patients, leur efficacité est mitigée (Ghaemi, 2008 ; Penn et Tracy, 2012 ; Penn et al., 2021). De nouvelles

interventions thérapeutiques sont développées afin de répondre à ce besoin dont la « *meaning-centered group psychotherapy* » (Breitbart et al., 2015 ; Breitbart et al., 2010), la « *dignity therapy* » (Chochinov et al., 2005) ou la « *supportive-expressive group therapy* » (Reuter et al., 2010). Néanmoins, ces nouvelles approches psychothérapeutiques s'avèrent souvent insuffisantes.

Du côté des pharmacothérapies, aucune d'entre elles n'est approuvée spécifiquement pour ce type de détresse psychologique (Vargas et al., 2020). Ainsi, les personnes souffrant de cancer avec des symptômes importants d'anxiété et/ou de dépression se font souvent prescrire des antidépresseurs ou benzodiazépines (Grassi et al., 2017). Cependant, ici aussi, les résultats se révèlent décevants. Ces médicaments sont souvent associés à des effets secondaires pénibles et n'empêchent pas un taux de rechute élevé (Bondolfi, 2002; Lewis et al., 2021). De plus, les effets sont lents à se faire ressentir. En résumé, les résultats ne sont pas concluants et, comme le souligne l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la détresse existentielle et spirituelle sont des cibles thérapeutiques vitales pour améliorer le bien-être et la qualité de vie des personnes souffrant de maladies potentiellement mortelles (Steinhauser et al., 2017).

Les champs de la médecine, de la psychiatrie et de la psychologie s'efforcent donc de trouver de nouvelles interventions ciblées pour ce genre de détresse. Intervient alors la psilocybine, mieux connue sous le nom de « champignons magiques ». Composé naturel présent dans plus de 200 espèces de champignons, appelés *Psilocybes*, la psilocybine se retrouve partout dans le monde (Stamets, 1996).

Pertinence du projet

L'attrait de la psilocybine. Actuellement, la psilocybine est l'un des psychédéliques les plus répandus en recherche. Ceci s'explique par son profil de sécurité, ses effets neuropsychologiques favorables, sa durée d'action plus courte que celle du LSD, sa haute

biodisponibilité orale et l'absence de passé médiatique aussi houleux que d'autres psychédéliques (Ljuslin et Schaller, 2017). De plus, la psilocybine se distingue par ses propriétés uniques telles que ses effets secondaires neurovégétatifs légers, ses rares cas de dépersonnalisation ou d'anxiété, ainsi que son influence stable et positive sur l'expérience émotionnelle (Hofmann et al., 1959). Dans le domaine médical, ce qui rend la psilocybine particulièrement attrayante est qu'elle ne présente pas de danger pour la santé et, surtout, n'est pas addictive (Ross et al., 2016 ; Ross et al., 2022 ; Zullino, 2021). Contrairement aux antidépresseurs, elle agit rapidement et ses premiers effets sont perceptibles au bout d'une demi-heure. À l'inverse du LSD – dont les effets durent deux fois plus longtemps – la psilocybine ne dure qu'entre trois et six heures, mais provoque des améliorations pouvant persister sur le long terme. Ces changements positifs seront abordés, puis approfondis dans ce travail de mémoire. Ses effets psychologiques sont similaires au LSD mais la psilocybine est plus forte visuellement, moins intense au niveau des émotions, plus euphorique et entraîne moins de réactions de panique ou de paranoïa (Grob et al., 2022). D'un point de vue physiologique, Grinspoon et Balakar (1979) décrivent les effets de la psilocybine comme « similaires au LSD mais plus doux » (p. 17). Enfin, la psilocybine est connue pour ses effets amenant un sentiment d'extase, de joie intense et une expérience d'union avec les autres et avec la nature (Grob et al., 2022).

La détresse existentielle vécue par grand nombre de patients malades est un fléau et il est urgent d'y répondre. Grâce à ses propriétés psychédéliques intéressantes, la psilocybine présente un éventuel traitement riche en avantages. Elle s'impose alors naturellement comme piste thérapeutique chez les patients souffrant de cancer. William Breitbart, psychiatre américain en psychosomatique, psycho-oncologie et soins palliatifs avance l'élément suivant : « *interventions focusing on meaning and spiritual wellbeing are uniquely powerful for patients facing a terminal illness* » (Breitbart, 2010, p. 25). Ainsi, il rappelle l'importance des

notions de sens et de bien-être spirituel dans le traitement des patients atteints de maladies graves, voire potentiellement mortelles, comme le cancer. La psilocybine, connue pour l'expérience mystique qu'elle induit chez ses consommateurs, s'impose comme substance particulièrement intéressante à explorer chez cette population (Griffiths et al., 2008).

Objectifs

Ce mémoire a pour objectif de rédiger une synthèse des études et des recherches effectuées sur la psilocybine administrée aux patients atteints de cancer. Il s'agit de présenter les points forts et les limites d'un tel modèle de traitement ainsi que d'encourager la recherche à venir et l'élaboration d'études *follow-up*. Se fondant sur une revue systématique de la littérature existante, ce travail a aussi pour but d'évaluer si, en se penchant sur la littérature existante, la prise unique de psilocybine présente un traitement efficace contre les symptômes de dépression et d'anxiété chez les personnes atteintes d'une maladie mortelle. En somme, il s'agit de : 1) présenter les études sur la psilocybine et son efficacité pour réduire les symptômes de dépression et d'anxiété chez les patients en fin de vie et 2) rapporter si, selon les résultats obtenus dans la littérature, cette substance présente un traitement efficace pour traiter ces symptômes chez cette population.

Historique de la psilocybine

Une longue vie mais une courte histoire. L'utilisation de psychédéliques conjointement avec les méthodes psychothérapeutiques modernes date des années 1950. Au début, le LSD dominait largement ce milieu et était la substance la plus utilisée (Passie,

2003), avant la redécouverte de la psilocybine en 1957 par Robert Gordon Wasson lors d'un voyage au Mexique. À son retour aux États-Unis, il publie un essai dans le magazine LIFE dans lequel il décrit son expérience de sa participation à un rituel spirituel utilisant les champignons pour leurs pouvoirs curatifs conduit par la *curandera* mazatèque Maria Sabina, dans le village de Huantla de Jimenez, au Mexique (Siff, 2018).

Cependant, en réalité, l'utilisation des champignons hallucinogènes remonte à plus d'un millénaire. En effet, de son nom aztèque « *teonanacatl* », signifiant la « chair des dieux », son usage est largement répandu principalement lors de cérémonies religieuses, de transition, d'initiation ou dans un but de guérison au niveau à la fois psychologique et physique chez les peuples indigènes (Passie, 2003 ; Pollan, 2018). Or, l'arrivée des colons européens aux 16^e et 17^e siècles amène à la condamnation de l'utilisation de plantes hallucinogènes, principalement par l'inquisition espagnole (Passie, 2003 ; Grob et al., 2022). L'abolition de cette substance sera telle que la psilocybine sera considérée comme inexistante durant plusieurs siècles. Néanmoins, entre 1950 et 1970, après la découverte du LSD et l'isolation de la psilocybine à partir du *Psilocybe mexicana* par le chimiste suisse Albert Hofmann, de nombreuses recherches sur leurs potentiels effets positifs sont effectuées. La psilocybine est alors synthétisée par le laboratoire Sandoz et employée en psychothérapie sous le nom *Indocybin*. Ainsi, dans les années 1950, l'investigation d'hallucinogènes classiques bouleverse véritablement le champ de la psychiatrie, en passant par la découverte de systèmes de neurotransmetteurs basiques, à des développements significatifs au niveau de la pharmacologie clinique (Grob et al., 2011).

Approche « psycholytique » et approche « psychédélique ». Dès 1953, les chercheurs catégorisent rapidement deux modalités de traitement psychothérapeutique assisté par la psilocybine et autres substances hallucinogènes. Tout d'abord, l'approche « *psycholytique* », pratiquée surtout en Europe et dans le cadre de la *Tiefenpsychologie*, utilise des doses faibles

à modérées de psilocybine à intervalles réguliers afin de d'activer le matériel inconscient. En effet, la psychologie des profondeurs, de son nom allemand *Tiefenpsychologie*, se concentre sur l'inconscient et s'étend à la fois de la psychanalyse à la psychothérapie. Plus précisément, cette approche utilise les propriétés des substances hallucinogènes afin de « stimuler les émotions et promouvoir un état de rêve fluide qui est vécu dans une conscience claire et avec un bon souvenir de ce qui se passe » (Passie, 2003, p. 114). En résumé, il s'agit de faciliter et d'intensifier les effets de la thérapie par la diminution des défenses cognitives et un approfondissement de la capacité d'introspection et d'évocation de souvenirs inconscients refoulés (Ljuslin et Schaller, 2017).

En Amérique du Nord, c'est l'approche "*psychédélique*" qui est privilégiée. Cette dernière consiste en l'administration de hautes doses en prise unique, dans le but d'induire une expérience paroxystique transcendante (Majić et al., 2015). L'objectif est une crise ontologique radicale, permettant une transformation profonde et durable de la conscience et de la connaissance de soi (Studerus et al., 2010).

Les indications les plus étudiées pour l'approche psychédélique sont les troubles liés à l'utilisation d'une substance et l'anxiété liée à une maladie mortelle, tandis que pour l'approche psycholytique, elle a été utilisée dans les troubles affectifs, les états de stress post-traumatique (EPT), les troubles de la personnalité, notamment narcissique, et les troubles psychosomatiques (Gasser, 1996). Toutefois, les études récentes investiguant l'utilisation thérapeutique des psychédéliques ont effacé la distinction entre ces deux concepts classiques en reprenant des éléments des différentes approches.

La psilocybine, une substance controversée. Dès les années 1960, les études sur les psychédéliques et leurs effets positifs chez les personnes atteintes de cancer se multiplient (Grof et al., 1973 ; Kast, 1967 ; Richards et al., 1977). Ces dernières démontrent alors des résultats prometteurs au niveau de l'amélioration de l'humeur et de la réduction de l'anxiété,

même chez les patients en grande détresse psychologique (Grob et al., 2011 ; Grob et al., 2022). Cependant, l'utilisation non-médicale et davantage récréative de telles substances, ainsi que de nombreuses pressions à la fois politiques et culturelles, amènent à leur interdiction. La guerre de Nixon contre la drogue inscrit la psilocybine à l'Annexe 1 en 1971. Elle est alors considérée comme faisant partie des drogues les plus dangereuses et toute utilisation médicale est proscrite. La communauté internationale suivra cette tendance et l'Organisation des Nations Unies adoptera la Convention sur les substances psychotropes de 1971 (Ljuslin et Schaller, 2017). Ainsi, bien que prometteur, ce modèle de traitement est abandonné.

La renaissance. Depuis le début des années 2000, avec l'approbation progressive de la Food and Drug Administration (FDA), nous assistons à une timide renaissance de la recherche avec la psilocybine, non seulement avec la réapparition de nombreuses études mais aussi l'émergence de divers guides, de recommandations, d'études qualitatives, etc. Actuellement, aux Etats-Unis, quelques états ouvrent la voie à cette exploration de la médecine psychédélique. Le 1^{er} janvier 2023, l'Oregon est devenu le premier État américain à légaliser la psilocybine pour l'usage personnel (bien que la vente au détail reste illégale), et le Colorado a décriminalisé la psilocybine et la psilocine en 2022. Dans le monde, l'exploration de cet hallucinogène se diversifie et s'effectue auprès de populations variées : patients souffrant de trouble obsessionnel-compulsif (TOC), de dépression résistante au traitement (DRT), de trouble dépressif majeur (TDM), d'addiction, ou encore, d'algie vasculaire de la face (Bogenschutz et al., 2015 ; Carhart-Harris et al., 2021 ; Carhart-Harris et al., 2016 ; Johnson et al., 2014 ; Moreno et al., 2006 ; Sewell et al., 2006). Cependant, ces études se font tout de même rares malgré leurs effets encourageants.

Réglementation actuelle de la psilocybine au Canada.

Étant des substances psychoactives, la psilocybine et la psilocine font l'objet d'un contrôle international en vertu des Conventions de Contrôle des Drogues des Nations Unies et, au Canada, en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (LRCDas). Ainsi, à moins d'être autorisées par Santé Canada, les activités liées aux champignons hallucinogènes, comme la vente, la possession et la production, sont illégales. En effet, Santé Canada peut, par exemple, permettre l'utilisation de ces substances par la délivrance d'une licence ou d'une exemption, ou en vertu des règlements. Comme toutes les drogues, la psilocybine et la psilocine sont également soumises à la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD). Dans certaines circonstances, avec le soutien d'un praticien de la santé réglementé, il est possible d'accéder légalement à la psilocybine par l'une des trois voies suivantes : les essais cliniques, le programme d'accès spécial et les exemptions individuelles en vertu du paragraphe 56(1) de la LRCDas.

Tout d'abord, les essais cliniques fournissent un cadre conforme aux normes éthiques, médicales et scientifiques nationales et internationales pour l'administration d'un traitement potentiel. Ils doivent être approuvés par un comité d'éthique, qui assure une surveillance supplémentaire pour garantir la protection de la santé et de la sécurité des patients. Les médicaments utilisés dans les essais cliniques doivent être conformes aux *Bonnes pratiques de fabrication* - la norme de fabrication utilisée dans l'industrie pharmaceutique - afin de s'assurer que les patients reçoivent des quantités connues de principes actifs de qualité contrôlée. Cela permet principalement la garantie que les résultats des essais sont représentatifs et reproductibles. En premier lieu, il faut que l'essai clinique soit autorisé en vertu du titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. En second lieu, une autorisation en vertu de la partie J du *Règlement sur les aliments et drogues* est nécessaire pour permettre la vente de la psilocybine à des fins d'essais cliniques en vertu de la LRCDas.

Les entreprises ou les organisations qui souhaitent mener des activités avec des substances contrôlées, telles que la psilocybine, doivent également obtenir une licence, une autorisation ou une exemption de Santé Canada.

De plus, à l'aide du *Programme d'accès spécial de Santé Canada*, les praticiens de la santé sont en mesure de demander l'accès à des médicaments qui se sont révélés prometteurs lors d'essais cliniques ou qui sont approuvés dans d'autres pays, mais dont la vente n'est pas (encore) autorisée au Canada. Ce programme d'accès spécial permet l'obtention de médicaments non disponibles sur le marché pour le traitement des maladies graves ou mortelles, lorsque les thérapies conventionnelles se sont révélées inefficaces, ne s'appliquent pas ou ne sont pas disponibles.

Enfin, le paragraphe 56(1) de la LRCDas est un pouvoir discrétionnaire qui permet au ministre de la Santé d'exempter des personnes ou une catégorie de personnes, des substances réglementées de l'application de toute disposition de la LRCDas ou de ses règlements, à des fins scientifiques ou médicales, ou pour une fin qui est autrement dans l'intérêt public. Les demandes d'exemption relatives à la psilocybine reliées à un problème de santé doivent être accompagnées d'une lettre de soutien d'un médecin. Cette dernière doit affirmer et démontrer que d'autres voies légales disponibles ont été suivies pour accéder à la psilocybine ou démontrer que ces dernières ne sont pas disponibles ou ne lui conviennent pas. Un diagnostic doit être fourni, ainsi qu'un pronostic de la maladie du patient, des preuves cliniques de l'usage de la psilocybine (le cas échéant) et des détails sur le régime de traitement recommandé.

Profil de sécurité

Comme évoqué dans le paragraphe sur l'historique de la psilocybine, l'utilisation médicale de plantes hallucinogènes a été rapportée dans plusieurs communautés indigènes,

par exemple chez les chamans d'Amazonie (Andritzky, 1989; Naranjo, 1979) et les indigènes du sud du Mexique (Bruhn et al., 2002). Les hallucinogènes sérotoninergiques dérivés de plantes tels que la N,N-diméthyltryptamine (DMT), la mescaline et la psilocybine ont été utilisés dans des contextes rituels, probablement depuis des milliers d'années, ce qui constitue un argument en faveur de l'innocuité et de la sécurité de ces substances, lorsqu'elles sont utilisées dans un contexte spécifique (Bouso et al., 2012 ; dos Santos, 2013 ; Grob et al., 1996 ; Halpern et al., 2005, 2008). Cependant, comme pour toutes les drogues, il existe des risques inhérents à l'administration de la psilocybine. La psilocybine possède toutefois une toxicité physiologique remarquablement faible et n'est pas associée à des lésions des organes, à une cancérogénicité, à une tératogénicité, à des déficits neuropsychologiques durables ou à un surdosage (Bogenschutz et Ross, 2018).

Risque addictif. Le risque d'abus et de dépendance est extrêmement faible, voire inexistant, pour la psilocybine, comme le suggère l'absence de comportement d'auto-administration chez les animaux (Fantegrossi et al., 2008), ainsi que l'absence de syndrome de sevrage ou de *craving* (besoin impérieux) chez l'homme.

Effets indésirables et toxicité. Du côté médical, les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées et des maux de tête transitoires (Bogenschutz et Ross, 2018 ; Geiger et al., 2018). En outre, l'administration de psychédéliques provoque une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle diastolique et systolique (Geiger et al., 2018). Par conséquent, les patients diagnostiqués avec des maladies cardiovasculaires majeures sont exclus des études. L'effet indésirable psychiatrique le plus fréquent est l'anxiété transitoire, avec de rares cas de paranoïa (Carhart-Harris et al., 2018 ; Carhart-Harris et al., 2016 ; Griffiths et al., 2016 ; Ross et al., 2016). Il n'y a pas d'effets indésirables à long terme de la psilocybine administrée dans un contexte clinique responsable ainsi qu'aucun cas de trouble de la perception persistante des hallucinogènes (HPPD), ni de psychose prolongée (Hermle et

al., 2012). Du côté des effets indésirables à court terme, ceux-ci sont très rares, résolus par un soutien interpersonnel solide et sont tous intégrés au suivi à long terme.

Précautions lors d'usage thérapeutique : le "set" et le "setting". La grande majorité des effets secondaires indésirables apparaissent lors des consommations non contrôlées et peuvent donc être évités par l'application d'un cadre thérapeutique. Par ailleurs, ce dernier fût rapidement développé par les premiers chercheurs et formalisé récemment sous forme de recommandations cliniques d'experts (Johnson et al., 2008) . Celles-ci incluent, entre autres indications, des recommandations, des contre-indications formelles (trouble psychotique/bipolaire, trouble dissociatif ou historique familiale de ces troubles), des contre-indications relatives, le choix d'une dose adaptée, ainsi que l'optimisation du « *set and setting* ». Le concept de « *set and setting* » en relation avec l'utilisation de drogues psychédéliques a été popularisé dans les années 1960 par Thomas Leary, psychologue et passionné des psychédéliques. Le « *(mind)set* » correspond à l'état psychologique du patient au moment de la prise de la psilocybine. Des séances préparatoires sur les effets attendus, ainsi que l'établissement d'une alliance thérapeutique permettent de créer ces conditions favorables. Le « *setting* », quant à lui, fait référence à l'environnement. Ce dernier est maximisé afin d'être le plus sécurisant et agréable, comprenant, par exemple, de la musique dans un casque, un masque de sommeil et la présence bienveillante de thérapeutes. Les effets psychiatriques aigus de l'administration de psilocybine, qui se traduisent par une expérience à la fois positive ou négative, sont influencés, voire déterminés, par le *set* (personnalité et attentes de l'individu), le *setting* (conditions environnementales et contexte d'utilisation) et la dose (Bogenschutz et Ross, 2018).

Le *set*, c'est-à-dire les attentes de l'individu, ainsi que l'effet placebo sont très puissants (Bingel et al., 2011). Pour tenter de contrôler ce biais au maximum, la plupart des études ont recours à l'utilisation d'une condition en aveugle. Cependant, cela est difficile à

appliquer, étant donné que la psilocybine est une substance avec des effets facilement perceptibles.

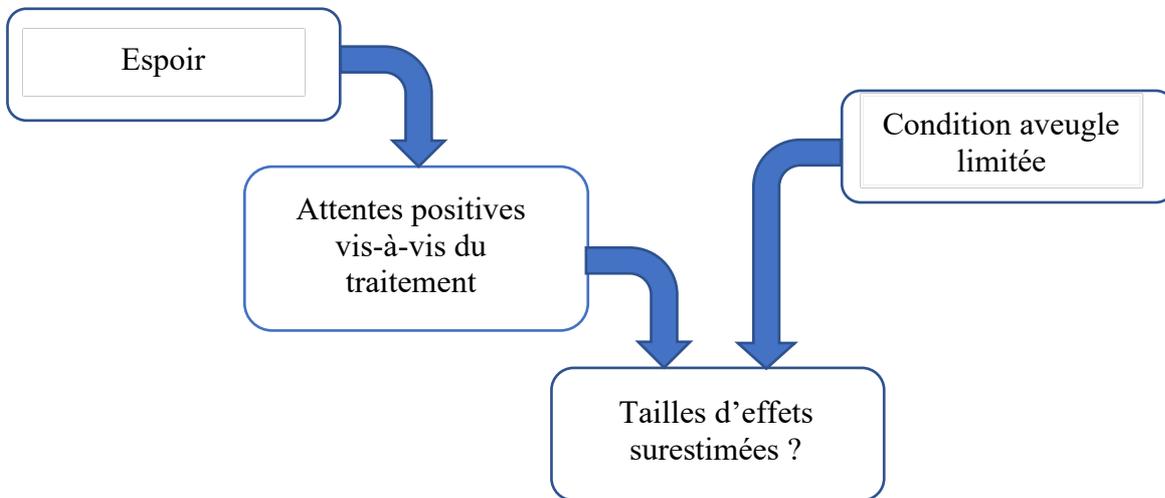


Figure 1 : Facteurs pouvant amener à la surestimation des tailles d'effets

Contrôler au maximum les attentes de l'individu requiert une stratégie complexe (Woolley, 2023). Tout d'abord, il s'agit de tenter de quantifier et d'équilibrer les attentes de l'individu sur son traitement. Ensuite, il s'agit d'obscurcir au maximum l'assignation de l'individu au groupe contrôle ou au groupe expérimental. Pour cela, avant toute chose, il est nécessaire d'avoir un groupe contrôle. Celui-ci se voit alors attribué la prise d'un placebo actif, tel que la niacine, produisant des bouffées de chaleur. Évidemment, les patients doivent être assignés de manière aléatoire à un groupe ou un autre. Une divulgation incomplète des informations est aussi une stratégie employée. Appelée « *cone of silence* », il s'agit de maintenir une partie des aspects de l'essai clinique obscur aux yeux des patients, certes, mais aussi du personnel présent (Moore, 2023 ; Woolley, 2023). Enfin, il est primordial d'évaluer si l'utilisation de la condition aveugle a été un succès ou non. Pour cela, il est possible, par exemple, de demander aux patients s'ils pensent avoir reçu le placebo ou la psilocybine.

Méthode de psychothérapie assistée par la psilocybine : le déroulement des séances

Selon Woolley (2023), il existe trois étapes nécessaires à l'optimisation du « *set and setting*. » Tout d'abord, une première séance de préparation, suivie de la séance avec la psilocybine, puis, une dernière séance se concentrant sur l'intégration de cette expérience (Woolley, 2023).

Séances de préparation. Généralement, la thérapie avec psilocybine débute avec trois sessions préparatoires dans lesquelles le patient et le thérapeute, afin d'optimiser le cadre et l'environnement, développent une relation de confiance et discutent de sujets primordiaux à une thérapie sécurisée et efficace (Fernandes-Osterhold, 2023). Le but est de fournir une préparation psychologique adéquate pour le dosage, y compris en décrivant les effets possibles du médicament, en offrant un soutien psychologique continu et en jouant de la musique pendant le traitement (Johnson et al. 2008). Bien que la description des effets possibles aux participants puisse créer des biais, il est considéré comme contraire à l'éthique de procéder autrement. La relation entre le patient et le thérapeute est primordiale. Le champ relationnel se traduit notamment par une présence empathique du thérapeute et la création d'un espace de confiance sécurisant (Fernandes-Osterhold, 2023). Le thérapeute fait une évaluation psycho-sociale et spirituelle du patient, avant de procéder à une éducation psychophysiologique sur la psilocybine. Il est important de souligner les attentes du patient quant à la thérapie assistée par la psilocybine ainsi que son intention, autrement dit son but, avant de débiter le travail thérapeutique. Le thérapeute peut également faire appel à la pleine conscience ainsi que regarder avec le patient quel toucher thérapeutique employer, en cas de besoin, pendant la séance assistée par la psilocybine (par exemple, tenir la main du patient ou poser la sienne sur son front). Enfin, le patient est invité à apporter des objets de réconfort lors de la séance avec psilocybine.

Séance avec psilocybine. Puis, c'est au tour de la session médicinale de s'opérer, dans laquelle le patient ingère, généralement oralement, une dose thérapeutique de champignons contenant de la psilocybine. Lors de cette séance, le patient est accompagné et supervisé par une équipe d'au moins deux thérapeutes (Johnson et al., 2008). L'attitude majoritairement adoptée par les thérapeutes est celle d'une intervention minimale, non directive et centrée sur le client, incluant principalement un encouragement à l'introspection et à de la réassurance en cas de dysphorie. Il est important d'encadrer la session en indiquant oralement son début et sa fin (Fernandes-Osterhold, 2023). Les thérapeutes fournissent des conseils quant à la gestion de la détresse somatique et psychologique, sans donner de directives ou d'instructions explicites. Ils sont présents tout au long du traitement pour offrir des conseils et un soutien en cas de besoin, mais les participants à l'étude sont encouragés à porter un masque pour les yeux, à écouter de la musique et à se concentrer sur eux-mêmes. En cas de besoin, les thérapeutes peuvent avoir recours au toucher thérapeutique, si celui-ci a été abordé lors de sessions de préparation (Fernandes-Osterhold, 2023). Les patients ont bien entendu du personnel médical et du matériel médical d'urgence à leur disposition. Toute la séance doit être monitorée et l'ensemble du processus bien documenté. Afin d'être propice au processus thérapeutique, le cadre doit être chaleureux et accueillant, semblable à celui d'un salon, plutôt qu'à un environnement clinique, par exemple avec un faible éclairage et de la musique. Le transport est planifié à l'avance, et le sujet est aussi libre de choisir de passer la nuit à l'établissement accompagné de la personne de son choix.

Séance d'intégration. Une fois cette séance terminée, le patient est invité à rencontrer à nouveau un thérapeute, pour au moins trois séances, afin d'intégrer l'expérience. Selon Fernandes-Osterhold (2023), le but est de permettre au patient de se réengager dans la vie par de nouveaux moyens et de former de nouveaux systèmes de croyances, afin d'aboutir à des

changements persistants sur le long terme dans leur vie professionnelle, leurs activités de loisirs, leurs relations et leurs intérêts spirituels/de soins personnels.

Recherches et usages thérapeutiques de la psilocybine

Les recherches actuelles en neuropsychiatrie se penchent sur l'activité sérotoninergique de la psilocybine. Compte tenu de la forte variation du taux des molécules actives dans les champignons hallucinogènes, les utilisations thérapeutiques, en Occident, se font généralement avec la molécule de psilocybine isolée, contrairement aux utilisations traditionnelles qui emploient le champignon en entier. Ceci permet d'avoir un dosage plus précis en évitant d'être soumis aux aléas de la nature. Comme énoncé précédemment, les études concernant le potentiel thérapeutique de la psilocybine se multiplient dans les domaines suivants : le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), de la dépression majeure, de la dépression résistante au traitement, de l'addiction à l'alcool, de l'addiction au tabac et de l'algie vasculaire de la face (AVF). Les recherches présentées sont des exemples et non la liste exhaustive des études entreprises dans ces six domaines.

Le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

La psilocybine utilisée de manière contrôlée s'est révélée un traitement efficace pour des patients souffrant de TOC. Un essai pilote en double aveugle mené sur 9 patients souffrant de TOC tels que définis par le DSM-IV et présentant au moins un échec thérapeutique (traitement adéquat d'au moins 12 semaines avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine) a montré une amélioration spectaculaire chez les sujets (Moreno et al., 2006). Il s'agissait de quatre expositions à des doses de psilocybine allant de sub-hallucinogènes à très hallucinogènes. Les doses faibles (100 mg/kg), moyennes (200 mg/kg)

et fortes (300 mg/kg) ont été attribuées dans cet ordre, et une dose très faible (25 mg/kg) a été insérée au hasard et en double aveugle à n'importe quel moment après la première dose.

En s'appuyant sur les résultats des patients à l'échelle de *Yale-Brown* (Y-BOCS) avant et après chaque session de traitement, une réduction a été relevée, allant de 23 à 100% des symptômes pour tous les participants. La réduction moyenne des scores de Y-BOCS était de 9,3 points après la première session et de 13,8 points après la deuxième session. Pour toutes les valeurs de Y-BOCS, l'analyse de variance à mesures répétées a montré un effet principal significatif du temps sur le lambda de Wilks ($F = 9.86$, $ddl = 3.3$; $p = 0.046$), mais aucun effet significatif de la dose ($F = 2.25$, $ddl = 3.3$; $p = 0.261$) ou de l'interaction entre le temps et la dose ($F = 0.923$, $ddl = 9.45$; $p = 0.515$). Cela signifie que les scores de Y-BOCS ont diminué de manière significative au fil du temps, mais qu'en revanche, il n'y a pas eu de différence significative entre les doses de psilocybine administrées, ni d'interaction entre le temps et la dose. L'effet bénéfique observé s'étend au-delà des effets psychédéliques et de la demi-vie de la substance. L'absence de relation entre la dose et l'efficacité suggère que même des doses minimales, dites subpsychédéliques, seraient suffisantes. Un des biais d'analyse de cette étude est justement l'efficacité constatée même avec les doses minimales utilisées dans le groupe contrôle, difficile à distinguer d'un effet placebo.

Le traitement de la dépression majeure

En 2021, Carhart-Harris et al. firent une étude randomisée en double-aveugle auprès de 59 patients souffrant d'un trouble dépressif modéré à majeur. Un premier groupe a reçu deux doses de 25mg de psilocybine séparées de trois semaines, suivies de six semaines de

placebo. Le second groupe s'est fait administré deux doses de 1mg de psilocybine, également sur trois semaines, puis six semaines d'escitalopram¹ (ISRS).

Au départ, les scores moyens du *Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report* (QIDS-SR-16) étaient de 14,5 pour le groupe de la psilocybine et de 16,4 pour celui de l'escitalopram. La moyenne (\pm erreur standard) du changement par rapport à l'état initial du score de la QIDS-SR-16 à la semaine 6 (critère principal d'évaluation) était de -8.0 ± 1.0 dans le groupe psilocybine et de -6.0 ± 1.0 dans le groupe escitalopram (différence de -2.0 ; IC 95 %, -5.0 à 0.9 ; $p = 0.17$), indiquant qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes d'essai.

Une réponse au QIDS-SR-16 s'est produite chez 70 % des patients du groupe psilocybine et chez 48 % des patients du groupe escitalopram, pour une différence entre les groupes de 22 points de pourcentage (IC 95 %, -3 à 48), montrant à nouveau l'absence de différence significative. Du côté de la rémission du QIDS-SR-16, celle-ci s'est produite chez 57 % des patients dans le groupe psilocybine et chez 28 % de ceux dans le groupe escitalopram, pour une différence de groupe de 28,1 points de pourcentage (IC 95 %, 2.3 à 53.8).

Compte tenu de l'évolution des scores de dépression sur le QIDS-SR-16 à la semaine 6, cet essai n'a pas montré de différence significative dans les effets antidépresseurs entre la psilocybine et l'escitalopram chez le groupe de patients sélectionné. Les résultats secondaires favorisaient généralement la psilocybine par rapport à l'escitalopram, mais les analyses de ces résultats ne permettaient pas de corriger les comparaisons multiples. Des essais plus longs et de plus grande envergure sont nécessaires pour comparer la psilocybine aux antidépresseurs établis.

¹ L'escitalopram est un antidépresseur appartenant à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) utilisé pour traiter les troubles dépressifs majeurs chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans (Thornton, 2022)

Le traitement de dépression résistante au traitement

En 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) a accordé la désignation de *breakthrough therapy* pour la thérapie assistée par la psilocybine pour la dépression résistante au traitement. Cette dernière est un trouble de l'humeur complexe qui peut être difficile à traiter et les approches pharmacologiques actuelles s'avèrent limitées (Majić et al., 2015). Dans leur étude, Carhart-Harris et al. (2016) ont recruté 12 patients atteints d'une telle dépression et les ont traités avec deux prises de psilocybine à doses progressives et d'un soutien psychothérapeutique. La première dose était de 10mg/70kg de poids corporel et la seconde de 25g/70kg. Des réductions des symptômes de dépression au niveau du QIDS, BDI et STAI-T furent observées.

Les scores de dépression du QIDS ont été significativement réduits par rapport au départ, à une semaine et trois mois après le traitement, avec l'effet maximal à deux semaines. Les cotes attribuées par le BDI et les cliniciens ont confirmé ces résultats. Tous les patients ont montré une certaine réduction de la gravité de la dépression à une semaine, réduction maintenue dans la majorité des cas pendant trois mois. Selon les critères normalisés de détermination de la rémission, 67 % des patients ont obtenu une rémission complète à une semaine et 58 % ont continué de satisfaire aux critères de réponse à trois mois, dont 42 % sont toujours en rémission complète. Plus précisément, l'intensité moyenne auto-évaluée (sur une échelle de 0 à 1) était de 0.51 (ET 0.36) pour la session à faible dose et de 0.75 (ET 0.27) pour la session à forte dose. Par rapport à la situation initiale, les symptômes dépressifs sur l'échelle du QIDS-SR16 ont été nettement réduits une semaine après (-11.8, IC 95 %, -9.15 à -14.35, $p = 0.002$, Hedges' $g = 3.1$) et trois mois après (-9.2, IC 95 %, -5.69 à -12.71, $p = 0.003$, Hedges' $g = 2$) l'administration de la dose élevée. Il en est de même pour les scores du BDI à une semaine (-25.0, IC 95 %, -20.1 à -29.9, $p = 0.002$, Hedges' $g = 2.7$) et à 3 mois après le traitement (-18.5, IC 95 %, -11.8 à -25.2, $p = 0.002$, Hedges' $g = 2.0$).

Les scores d'anxiété STAI-T étaient également significativement réduits à une semaine (-29.5, IC 95 %, -22.03 à -36.97, $p = 0.002$, Hedges' $g = 2.7$) et à 3 mois après le traitement (-15.30, IC 95 %, -7.77 à -22.83, $p = 0.004$, Hedges' $g = 1.4$), tout comme les scores d'anhédonie au Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) à une semaine (-6.1, IC 95 %, -4.46 à -7.74, $p = 0.002$, Hedges' $g = 1.9$) et à 3 mois après le traitement (-4.7, IC 95 %, -3.29 à -6.11, $p = 0.002$, Hedges' $g = 1.3$). Les scores au HAM-D étaient aussi réduits à une semaine après le traitement (-14.0, IC 95 %, -9.6 à -18.4, $p = 0.003$, Hedges' $g = 2.4$), et il en est de même pour les scores du MADRS. Du côté du GAF, celui-ci montre une amélioration significative à une semaine après le traitement (27.3, IC 95 %, 18.0 à -36.6, $p = 0.003$, Hedges' $g = 2.4$).

En résumé, les résultats ont montré que la psilocybine était bien tolérée par les participants et n'a pas entraîné d'effets indésirables graves. Les participants ont signalé des améliorations significatives de leur humeur et de leur bien-être général, ainsi qu'une réduction des symptômes de la dépression.

En 2018, Carthart-Harris et al. ont évalué la sécurité et l'efficacité après six mois de la psilocybine chez 20 patients avec une dépression résistante au traitement. Dans un cadre soutenant, ils ont administré une première dose orale de 10 mg suivie d'une autre de 25 mg une semaine plus tard. Les symptômes dépressifs ont été auto-rapportés à l'aide du QIDS-SR16, du BDI, du STAI-T, du SHAPS, de l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) et de l'échelle de dépression d'Hamilton (HAM-D) à partir d'une semaine après la deuxième prise et jusqu'à six mois après celle-ci, pour un total de six évaluations. Le traitement a été globalement bien toléré et aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté. Les données ont été analysées pour les 19 personnes qui ont complété tous les points d'évaluation. Les scores au QIDS-SR16 ont significativement diminués aux six évaluations post-traitement, avec une taille d'effet maximale à 5 semaines (- 9.2, IC 95% = 1.8 à 6.6, $t =$

7.2, $p < 0.001$, d de Cohen = 2.3). Tous ont montré une certaine réduction de la sévérité de la dépression à une semaine et cette réduction s'est maintenue chez la majorité d'entre eux pendant 3 à 5 semaines. Les changements dans les évaluations HAM-D entre la ligne de base et la semaine suivant le traitement ont montré une correspondance raisonnable avec les changements dans les données QIDS-SR16 au cours de la même période ($r = 0.61$, $p < 0.001$) et la relation entre le QIDS-SR16 et le BDI à une semaine était très forte ($r = 0.81$, $p < 0.001$). Les scores au BDI ont significativement réduit à une semaine (- 22.7, IC 95 % = - 17.6 à - 27.8, $p < 0.001$, d de Cohen = 2.5), 3 mois (- 15.3, IC 95 % = - 8.7 à - 21.9, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.4) et 6 mois après le traitement (-14.9, IC 95 % = - 8.7 à - 21.1, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.4). De leur côté, les scores d'anxiété STAI-T ont également significativement diminués à une (- 23.8, IC 95% = - 16.5 à - 31.1, $p < 0.001$, d de Cohen = 2.2), 3 mois (- 12.2, IC 95% = - 6.1 à - 18.3, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.2) et 6 mois après le traitement (- 14.8, IC 95% = - 8.1 à -21.6, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.5). Les scores d'anhédonie SHAPS ont aussi significativement réduits une semaine (- 4.6, IC 95% = -2.6 à 6.6, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.3) et 3 mois après le traitement (- 3.3, 95% IC = - 1.1 à - 5.5, $p = 0.005$, d de Cohen = 0.8) ; les scores HAM-D ont diminués de manière significative une semaine après le traitement (- 14.8, IC 95 % = - 11.00 à - 18.6, $p < 0,001$, d de Cohen = 2.3) ; et les scores GAF ont significativement augmentés une semaine après le traitement (25.3, IC 95 % = 17.1 à 33.5, $p < 0,001$, d de Cohen = 1.9).

De toute évidence, nous ne pouvons que tirer des conclusions limitées sur l'efficacité du traitement à partir d'essais ouverts. Cependant, il est important de souligner que la tolérance était bonne, les tailles d'effet importantes et les améliorations des symptômes sont apparues rapidement après seulement deux séances de traitement à la psilocybine et sont ensuite restées significatives jusqu'à mois après le traitement chez une population résistante au traitement.

Le traitement de l'addiction à l'alcool

Une étude de Bogenschutz et al. (2015) s'est intéressée à la dépendance à l'alcool. Les chercheurs ont administré entre 0.3 et 0.4mg/kg de psilocybine, lors d'une à deux sessions distinctes, à 10 patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation de l'alcool. Les résultats furent impressionnants : une réduction importante de la consommation d'alcool et de l'envie de boire chez les participants fut relevée. Lors du suivi final, 36 semaines après l'administration, cette réduction était toujours présente. L'abstinence n'a pas augmenté de façon significative au cours des quatre premières semaines du traitement (lorsque les participants n'avaient pas encore reçu de psilocybine, mais des conseils hebdomadaires), mais elle a augmenté de façon significative après l'administration de psilocybine. L'intensité des effets au cours de la première séance de psilocybine (à la semaine 4) a fortement prédit un changement dans la consommation d'alcool au cours des semaines 5 à 8 ($r = 0.76$ à $r = 0.89$) et a également prédit une diminution de l'envie et une augmentation de l'auto-efficacité de l'abstinence au cours de la semaine 5. En effet, le pourcentage de jours à forte consommation d'alcool a diminué au cours des semaines 5 à 12 par rapport à la base (différence moyenne (ET) = 26.0 (22.4), IC 95% = 8.7 à 43.2, $t(8) = 3.477$, $p = 0.008$), et a également diminué par rapport aux semaines 1 à 4 (différence moyenne (ET) = 18.2 (20.0), IC 95 % = 2.8 à 33.5, $t(8) = 2.723$, $p = 0.026$). Le pourcentage de jours de consommation d'alcool a également diminué au cours des semaines 5 à 12 par rapport à la situation de référence (différence moyenne (ET) = 27.2 (23.7), IC 95 % = 9.0 à 45.4, $t(8) = 3.449$, $p = 0.009$) et par rapport aux semaines 1 à 4 (différence moyenne (ET) = 21.9 (21.8), IC 95 % = 5.1 à 38.6, $t(8) = 3.010$, $p = 0.017$). Les résultats après deux sessions de psilocybine montrent une diminution significative (plus de 50%) et durable de la consommation rapportée, comparés au traitement motivationnel seul. L'intensité de l'effet de

la session psychédélique ainsi que son caractère transcendantal² sont corrélés avec des résultats plus bénéfiques (Garcia-Romeu et al., 2016). Les personnes à consommation d'alcool élevée nécessiteraient probablement de doses plus importantes pour atteindre les mêmes effets neuropsychologiques qu'une population saine (Bogenschutz et al., 2015).

Le traitement de l'addiction au tabac

La psilocybine présente également un traitement efficace à la dépendance au tabac. Une étude pilote de Johnson et al., (2014) a exploré les effets de cette substance sur 15 patients qui tentaient d'arrêter de fumer. Une date cible d'arrêt du tabac a été fixée pour coïncider avec la première séance de psilocybine à la semaine 5 du traitement. Les participants ont assisté à quatre réunions hebdomadaires au cours desquelles une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) pour le sevrage tabagique et une préparation à l'administration de psilocybine ont été dispensées. Lors de la date d'arrêt du tabac, une dose modérée de psilocybine (20mg/70kg) a été administrée aux participants. Ils ont continué à rencontrer chaque semaine le personnel de l'étude et ont reçu une autre dose de psilocybine à la semaine 7, et éventuellement à la semaine 13. Bien que la dose par défaut pour les sessions 2 et 3 ait été une dose élevée (30mg/70kg), les participants ont été autorisés à répéter la dose modérée lors de ces sessions. Les participants ont été évalués pour leur abstinence au tabac pendant une période de 12 semaines après le traitement. 12 des 15 participants (80 %) ont fait preuve d'une abstinence de prévalence ponctuelle de sept jours lors du suivi à six mois, comparé aux 17,2% d'abstinence atteints par l'approche TCC seule et des taux généralement inférieurs à 35% pour des approches psychopharmacologiques combinées avec la varenicline, le bupropion ou la nicotine de substitution (Johnson et al., 2014). Ils ont montré

² Le mot "transcendantal" fait référence à une expérience au-delà de la réalité ordinaire. Il s'agit souvent d'une expérience mystique, spirituelle ou religieuse, qui peut inclure des sentiments d'unité avec l'univers, de connexion profonde avec les autres êtres humains, d'illumination ou de révélation (Cambridge dictionary, 2023).

une abstinence ponctuelle de sept jours au suivi de six mois. Des réductions significatives du tabagisme quotidien autodéclaré ont été constatées dans l'ensemble de l'échantillon de l'étude entre l'admission et le suivi après six mois (TLFB ; $t_{14} = 11.1, p < 0.001$). Des différences significatives pour la confiance en l'auto-efficacité de l'abstinence tabagique ($F_{2,34} = 24.9, p < 0.001$), la tentation de l'auto-efficacité en matière d'abstinence tabagique ($F_{3,43} = 18.5, P < 0.001$), le questionnaire sur les envies de fumer ($F_{3,39} = 12.7, p < 0.001$) et les scores de l'échelle de sevrage tabagique de Wisconsin ($F_{4,46} = 4.0, p = 0.009$) ont également été relevées.

Ainsi, le taux observé d'abandon du tabac dépasse considérablement les taux habituellement observés pour d'autres thérapies comportementales et/ou pharmacologiques. En conclusion, ces résultats préliminaires suggèrent que la psilocybine pourrait être utile dans le traitement de la dépendance au tabac. Des études plus larges et plus rigoureuses seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

Le traitement de l'algie vasculaire de la face (AVF)

L'effet analgésique des agonistes sérotoninergiques avait déjà été suspecté dès les années 1960, et des tests avec LSD ont démontré une efficacité durable au-delà des effets psychédéliques avec une meilleure tolérance et une meilleure efficacité que les analgésiques opioïdes (Kast, 1964). Dans le cas des algies vasculaires de la face (« *cluster headache* »), Sewell et al. (2003) ont mené une étude rétrospective observationnelle avec 53 patients atteints de céphalées en grappes qui avaient pris de la psilocybine ou du LSD pour traiter leur état, recrutés sur Internet et dans des groupes de soutien, rapporte que plus de 80% des patients utilisant la psilocybine ou le LSD constatent une efficacité pour terminer une crise, et plus de 50% rapportent une interruption du cycle des attaques. Plus de 90% des utilisateurs remarquent une extension de la période de rémission lors de prise prophylactique, même à

dose subpsychédélique. À noter une surestimation probable des effets par un biais de sélection de cas favorables ayant souhaité témoigner.

Le traitement de l'anxiété et de dépression relative à la mort chez les patients en fin de vie, que nous développerons dans ce travail.

Méthode

Ce travail suit le guide méthodologique *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) qui énonce un ensemble de recommandations et d'outils à la réalisation d'une revue systématique. La recherche d'études s'effectue à partir de PsycINFO (Ovid), MEDLINE (Ovid), Web of Science et PubMed. Les mots-clés utilisés sont les suivants : "psilocyb*" OR "psilocin" OR "hallucinogenic mushroom*" OR "magic mushroom*" AND "depress*" OR "distress" OR "demoralization" OR "anxiety" AND "cancer". Les doublons seront éliminés de la recension. Un tableau présentant les caractéristiques de ces études sera construit et intégré au mémoire (Annexe B), ainsi qu'un diagramme mentionnant le processus de sélection des études scientifiques (Annexe C). Une fois la recension des études complétée, une synthèse des résultats sera effectuée, tout en mettant en lumière les enjeux de la recherche sur cette substance.

Cette revue systématique de la littérature a débuté en septembre 2022 et s'est achevée en juillet 2023.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- 1) Articles examinés d'essais cliniques portant sur l'efficacité de la psilocybine chez les patients qui ont un cancer ;
- 2) Les résultats primaires de ces études doivent porter sur les symptômes dépressifs et/ou d'anxiété ;
- 3) Inclusion d'études contrôlées (par rapport au placebo) comme d'études non contrôlées (groupe à un seul groupe ouvert) ;
- 4) Les études doivent être rédigées en français, en anglais ou en allemand.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- 1) Articles examinés d'essais cliniques portant sur l'efficacité de la psilocybine chez une autre population que les patients atteints de cancer ;
- 2) Les symptômes de dépression et d'anxiété ne font pas partie des résultats primaires de l'étude ;
- 3) Études et articles rédigés en d'autres langues que le français, l'anglais ou l'allemand ;
- 4) Les articles de synthèse ont été exclus, mais les revues systématiques ont été retenues afin d'examiner leurs listes de références.

Extraction et synthèse des données. Un total de 625 études a pu être identifié à l'aide des quatre bases de données, dont 48 études ont été répertoriées dans PsycINFO (Ovid), 51 études dans Medline (Ovid), 453 études dans Web of Science et 73 études dans PubMed. Ces études ont ensuite été placées dans le programme de gestion de références bibliographiques *Zotero*, ce qui a permis de retirer les doublons : 46 titres ont alors été exclus. À la suite de la lecture de tous les titres et résumés, 568 études n'ont pas été retenues puisqu'elles ne respectaient pas les critères d'inclusion présentés plus tôt. Les 11 études restantes ont été analysées plus en

détails, mais seules 5 d'entre elles ont été retenues car les autres ne respectaient pas les critères d'inclusion et d'exclusion.

La figure 2 ci-dessous fournit le processus de sélection des études scientifiques.

Échantillon et population. L'échantillon comprend 5 études, rassemblant en tout 122 individus, composé majoritairement de femmes atteintes d'un cancer.

Traitement statistique. Ce travail étant une revue systématique, aucun traitement statistique ne sera effectué. Cependant, les procédures décrites dans les revues seront explicitées.

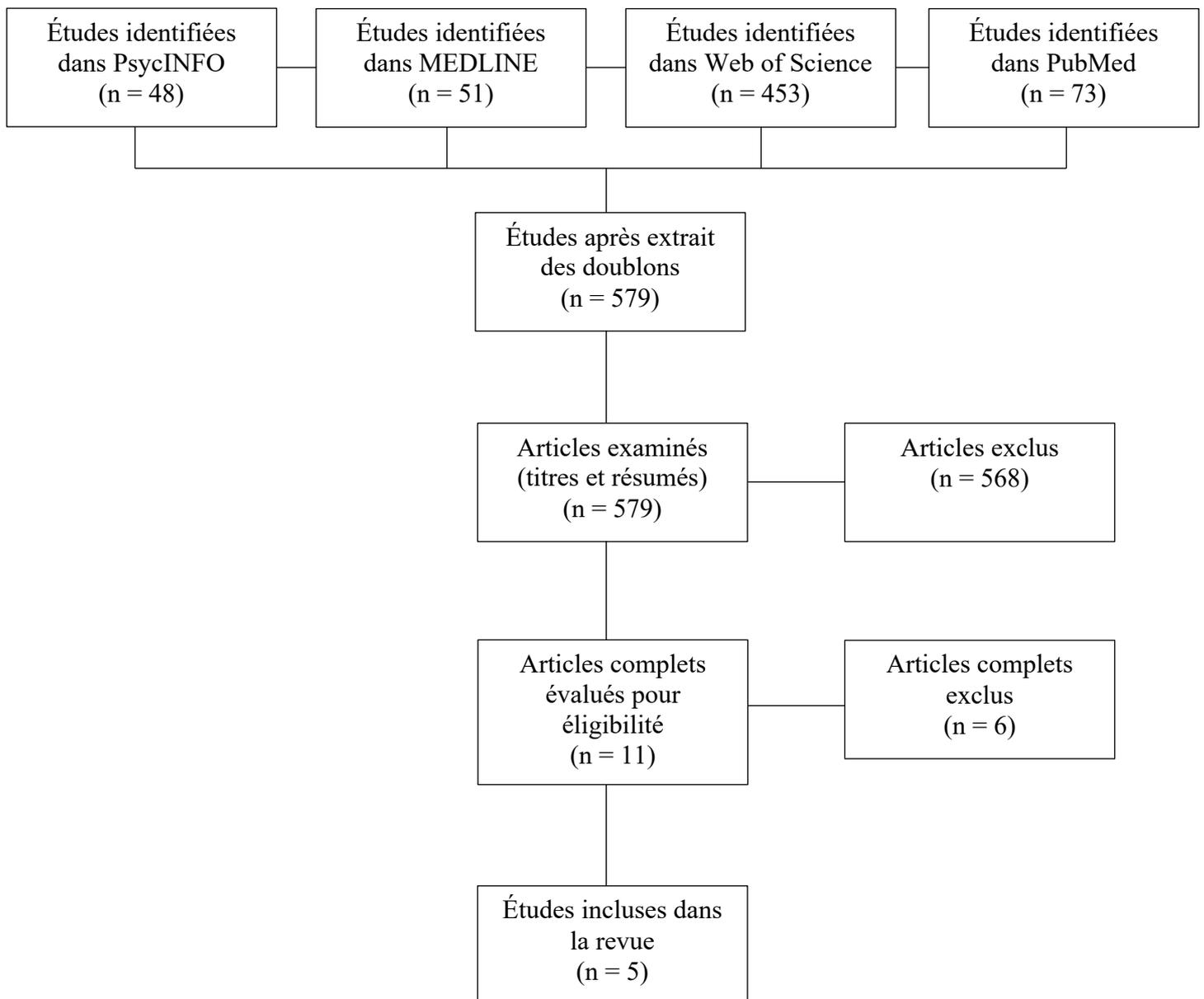


Figure 2 : Démarche de sélection des études scientifiques

Résultats

Plan de l'étude

Au niveau du plan des études, Grob et al. (2011), Griffiths et al. (2016) ainsi que Ross et al. (2016) ont tous opté pour un essai randomisé contrôlé en double aveugle. Dans ces trois études, il y avait une assignation aléatoire au groupe expérimental (prise de psilocybine) ou au groupe contrôle (prise de niacine ou prise d'une dose très faible de psilocybine). Les conditions étaient en aveugle à la fois pour les participants et pour le personnel soignant les encadrant. Pour sa part, l'étude d'Agin-Liebes et al. (2020) consiste en un suivi à long terme de l'étude de Ross et al. (2016). Elle a cherché à déterminer les effets sur le long terme de la psilocybine sur les symptômes de dépression et d'anxiété chez les participants de la précédente étude, 3.2 ans et 4.5 ans après. Belser et al. (2017) ont aussi recrutés leurs participants depuis l'étude de Ross et al. (2016). Ils ont eu recours à un seul groupe ouvert. Il n'y avait donc pas de groupe contrôle, exposant l'étude à des biais importants qui seront développés plus tard dans ce travail. Notons également que l'étude de Belser et al. (2017), contrairement aux quatre autres études, est la seule qui est qualitative. Son objectif était d'analyser les expériences des participants de la psychothérapie assistée par la psilocybine. Ils ont donc eu recours à des entretiens semi-structurés, analysés à l'aide de l'analyse phénoménologique interprétative (IPA).

Diagnostic

Les cinq études présentées dans cette recension ont toutes eu recours à des participants atteints de cancer, que celui-ci soit au stade avancé ou en phase terminale. Ce diagnostic de cancer était associé à des symptômes dépressifs et/ou de l'anxiété tels qu'un trouble de stress aigu, un trouble anxieux généralisé, un trouble anxieux dû au cancer ou un trouble de l'adaptation avec anxiété.

Dose

Toutes les études ont administré la psilocybine par voie orale. Quatre des études sur cinq dans ce travail ont fait appel à un placebo pour contrôler l'effet de la psilocybine (Grob et al., 2011 ; Ross et al., 2016 ; Belser et al., 2017 ; Agin-Liebes et al., 2020). Plus précisément, c'est la niacine qui a été choisie comme témoin car cette dernière est connue pour procurer l'effet de bouffée de chaleur – un effet indésirable courant de la psilocybine – sans pour autant altérer l'état psychologique.

De leur côté, Griffiths et al. (2016) n'ont pas fait appel à un placebo mais ont choisi de comparer une dose très faible (0.01mg/kg) de psilocybine à une dose élevée (0.30mg/kg). Alors que Ross et al. (2016) – et donc par extension Agin-Liebes et al. (2020) et Belser et al. (2017) – ainsi que Griffiths et al. (2016) ont fait le choix d'administrer une dose élevée de psilocybine (0.30mg/kg), Grob et al. (2011) ont opté pour une dose modérée (0.20mg/kg). Ceci pourrait être expliqué par le fait que cette étude est la plus ancienne et que le peu d'études préalables à celle-ci les ont amenés à opter pour une dose modérée. Cette étude a permis de montrer que cette dose était bien tolérée par les participants, ouvrant ainsi la voie aux études suivantes pour l'utilisation d'une dose plus forte.

Échelles et questionnaires employés afin de mesurer les symptômes de dépression et d'anxiété

L'inventaire de dépression de Beck (BDI) : Le BDI a en premier été proposé par Beck et al. en 1961 (Beck et al., 1961). Il s'agit d'une des échelles pour mesurer la sévérité des symptômes dépressifs les plus utilisées. Ce questionnaire auto-rapporté est composé de 21 items mesurant les symptômes de dépression

Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) : L'échelle HAD, développée par Snaith et Zigmond en 1983, est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs.

Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (total T).

Hamilton Anxiety Rating scale (HAM-A) : L'échelle d'anxiété de Hamilton est un questionnaire à choix multiples afin de mesurer la sévérité de l'anxiété d'un patient. Il a été publié, à l'origine, par Hamilton en 1959. L'échelle se compose de 14 items, chacun défini par une série de symptômes, et mesure à la fois l'anxiété psychique (agitation mentale et détresse psychologique) et l'anxiété somatique (plaintes physiques liées à l'anxiété) (Hamilton, 1959).

GRID Hamilton Rating scale (GRID-HAMD) : La grille d'évaluation de la dépression de Hamilton est une version modifiée de l'échelle d'évaluation de la dépression mise au point par Hamilton en 1960. Deux dimensions importantes de la gravité de la maladie - l'intensité et la fréquence - doivent être prises en compte lors de l'attribution d'une seule note. Cette échelle a été conçue pour permettre à l'évaluateur de prendre en compte les dimensions d'intensité et de fréquence indépendamment pour chaque élément pertinent de l'échelle (Tabuse et al., 2007).

Profile of Mood States (POMS) : Développé par McNair, Lorr et Droppleman en 1971, le POMS est un questionnaire auto-rapporté composé de 65 items. L'échelle se compose de 37 adjectifs évaluant la détresse psychologique du sujet. Ce dernier doit alors indiquer sur une échelle Likert à 5 points variant de « pas du tout » à « extrêmement », à quel point l'adjectif le décrit. L'échelle permet d'établir six sous-scores (tension-anxiété, dépression-rejet, colère-hostilité, fatigue-inertie, vigueur-activité et confusion) et un score global (trouble d'humeur total) (Lane et al., 2007).

State-Trait Anxiety Inventory (STAI) : Le STAI est questionnaire auto-rapporté, créé par Spielberger en 1983. Il est divisé en deux sous-échelles, STAI-Trait et STAI-Etat, permettant de détecter la présence et la sévérité des symptômes anxieux, ainsi que la tendance générale à

développer de l'anxiété. Ce questionnaire contient 40 items, avec 20 items pour chacune des sous-échelles (Ramanaiah et al., 2010).

Five Dimensional Altered States of Consciousness (5D-ASC) : Créée par Dittrich, cette échelle composée de 94 items permet de quantifier l'expérience qualitative subjective des psychédéliques. Il s'agit en réalité d'une échelle composée de 11 dimensions, divisées en 3 thèmes principaux : la restructuration visionnaire (les expériences visuelles vécues lors de la prise de psychédéliques), l'illimitabilité océanique (les expériences de béatitude générale ou d'un autre monde) et la dissolution anxieuse de l'ego (la dissociation physique ou l'hyperfocalisation) (Studerus et al., 2010)

Mystical Experience Questionnaire (MEQ) : Le MEQ est un instrument d'auto-évaluation utilisé pour mesurer les expériences de type mystique dans les études de laboratoire sur les psychédéliques. L'échelle a été développée par Walter Pahnke en 1963 et couvre les principales dimensions de l'expérience mystique classique : l'unité (interne et externe), la transcendance du temps et de l'espace, la qualité noétique, le caractère sacré, l'humeur positive et l'ineffabilité/paradoxalité. Il peut se décliner en MEQ-30 ou MEQ-43 selon son nombre d'items (Barrett et al., 2015).

Interpretative phenomenological analysis (IPA) : L'IPA est une approche de recherche qualitative visant à « examiner la manière dont les gens donnent un sens à leurs principales expériences » (Smith et al., 2009, p. 1). Les entretiens semi-structurés sont analysés au moyen d'une analyse qualitative systématique qui s'appuie sur des fondements théoriques phénoménologiques, heuristiques et narratifs. Contrairement à d'autres méthodes phénoménologiques, l'IPA concerne à la fois la description de l'expérience et la compréhension de cette expérience. On retrouve cette analyse dans l'étude de Belser (2017), dans laquelle les chercheurs n'ont pas fait recours à des échelles mais ont souligné les thèmes principaux se dégageant de leurs entretiens semi-structurés.

Résultats des études

Mesures physiques.

De manière générale, dans les études recensées, on note que la psilocybine amène à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique ainsi que de la pression artérielle diastolique. Cette augmentation n'est pas dangereuse pour le participant et aucun cas n'a nécessité une assistance médicale.

De plus, d'aucun d'effet secondaire important cliniquement significatif, d'anxiété sévère ni de « *bad trip* » n'a été rapporté. La psilocybine peut, chez certains patients, amener à de légers maux de tête. Ces derniers sont sans gravité, transitoires et disparaissent quelques heures après l'administration de psilocybine.

Mesures psychologiques

Grob et al. (2011)

L'étude de Grob et al. (2011) n'a pas relevé de changement significatif, au niveau de STAI, d'un jour à deux semaines après l'administration de psilocybine, bien qu'une diminution substantielle non-significative soit observée pour le STAI-S six heures après la prise de psilocybine. Cependant, une diminution soutenue du STAI-T est observée pour l'ensemble du suivi de 6 mois, atteignant une significativité à un mois ($t_{11} = 4,36, p = .001$) et à trois mois ($t_{10} = 2,55, p = .03$) après la deuxième session de psilocybine.

Les scores du BDI ont diminué de près de 30 % de la première session à un mois après la deuxième session de traitement ($t_{11} = -2,17, p = 0,05$), une différence qui a été maintenue et est devenue significative à six mois ($t_7 = 2,71, p = 0,03$). Pas de changement notable entre un jour avant l'administration du placebo et deux semaines après fut observé, mais c'est le cas avec la psilocybine, les scores moyens passant de 16.1 (3.6) à 10.0 (2.7).

Au niveau du POMS, contrairement à la condition avec placebo, une tendance à une réduction de la tonalité négative de l'humeur a été observée à partir d'un jour avant la psilocybine et deux semaines après (interaction médicament-temps : $F_{3,33} = 2,71, p = 0,06$). Cette amélioration de l'humeur n'a pas atteint la significativité. L'élévation des scores un jour avant la psilocybine est indépendante du fait que les sujets aient été traités d'abord avec le placebo ou la psilocybine, il n'y a donc pas d'interaction entre l'ordre de traitement et le médicament.

Une différence marquée est observée entre les conditions avec placebo et avec psilocybine, pour le 5D-ASC. La condition avec psilocybine a affecté les éléments suivants : illimitabilité océanique ($F_{1,11} = 33.12, p < 0.001$), restructuration visionnaire ($F_{1,11} = 18.95, p = 0.001$), dissolution anxieuse de l'ego ($F_{1,11} = 4.91, p = 0.049$) et altérations auditives ($F_{1,11} = 5.93, p = 0.03$).

Griffiths et al. (2016)

Les données de l'étude de Griffiths et al. (2016) montrent que la psilocybine a produit des diminutions importantes et significatives des mesures de dépression, d'anxiété ou de troubles de l'humeur évaluées par le clinicien et auto-évaluées, ainsi que des augmentations des mesures de la qualité de vie, du sens de la vie, de l'acceptation de la mort et de l'optimisme. Ces effets se sont maintenus à six mois.

Plus précisément, au niveau du GRIM-HAMD-17, 92% des patients ayant pris une dose forte ont montré une réponse cliniquement significative contre 32% de ceux faisant partie du groupe avec la dose faible, à cinq semaines après la session. Lors du suivi à six mois, 79% des participants avec dose élevée montraient toujours une réponse cliniquement significative. Les différences entre le niveau de base et le niveau à six mois étaient significatives (dose faible : $6.95 (1.24), p < 0.001$; dose élevée : $6.23(1.30), p < 0.001$).

Avec le HAM-A, à cinq semaines, 76% des patients ayant pris une dose forte ont montré une réponse cliniquement significative contre 24% de ceux faisant partie du groupe avec la dose faible. À six mois, 83% des participants avec dose élevée montraient toujours une réponse cliniquement significative. Ici aussi les différences entre le niveau de base et le niveau à six mois étaient significatives (dose faible : 7.95 (1.19), $p < 0.001$; dose élevée : 7.04 (1.17), $p < 0.001$).

Pour ce qui est des mesures de la dépression et de l'anxiété évaluées par le clinicien, le taux global de réponse clinique à six mois était respectivement de 78 % et 83 % et le taux global de rémission des symptômes était de 65 % et 57 %.

Griffiths et al. (2016) ont rapporté que sur 20 mesures de résultats primaires auto-évalués, 18 avaient une corrélation significative ($p < 0.05$) avec l'expérience mystique. Cependant, les valeurs p individuelles n'ont été rapportées que pour quatre d'entre elles, jugées hautement significatives ($p < 0.0001$). La réduction des symptômes était indiquée par des corrélations négatives dans les instruments de mesure de la dépression et/ou de l'anxiété, La réduction des symptômes étaient corrélées négativement avec les instruments de mesure de la dépression et/ou de l'anxiété suivants : le HAM-A ($r = - 0.59$, $p < 0.0001$), le GRID-HAMD ($r = - 0.41$), le HADS T ($r = - 0.41$), le Brief Symptom Inventory (BSI) ($r = - 0.38$), le HADS D ($r = - 0.36$, $p < 0.0001$), le POMS T ($r = - 0.35$), le HADS A ($r = - 0.34$), le STAI T/S ($r = - 0.31$) et le BDI ($r = - 0.30$).

Les participants ont attribué à l'expérience de la dose élevée des changements positifs dans les attitudes à l'égard de la vie, de soi, de l'humeur, des relations et de la spiritualité ; plus de 80 % d'entre eux affirment que leur bien-être ou leur satisfaction à l'égard de la vie s'était modérément ou davantage amélioré. Ces effets positifs se sont traduits par des changements significatifs dans l'évaluation des attitudes et des comportements des participants par les observateurs de la communauté (amis, famille, collègues de travail).

Ross et al. (2016)

Chez Ross et al. (2016), des différences significatives entre les groupes expérimentaux et les groupes de contrôle (avant le croisement à sept semaines après la dose 1) ont été relevées pour chacun des six résultats primaires (HADS T, HADS A, HADS D, BDI, STAI S, STAI T). En effet, le groupe psilocybine, comparé au groupe contrôle, a démontré des bénéfices cliniques immédiats, substantiels et soutenus jusqu'à sept semaines après la dose, en termes de réduction des symptômes d'anxiété et de dépression. L'ampleur des différences entre le groupe traité par la psilocybine et le groupe témoin (tailles d'effet de Cohen) était importante pour les principaux critères de jugement, évalués un jour / deux semaines / six semaines / sept semaines après la première dose.

Les groupes de traitement n'ont pas différé dans l'ampleur du changement (par exemple, un jour avant par rapport à un jour après) au cours de leurs sessions respectives de traitement à la psilocybine pour toutes les mesures de résultats primaires : BDI ($F_{1,26} = 1.88$, $p = 0.18$), HADS A ($F_{1,26} = 2.59$, $p = 0.12$), HADS D ($F_{1,26} = 0.90$, $p = 0.35$), HADS T ($F_{1,26} = 2.63$, $p = 0.12$), STAI S ($F_{1,26} = 1.10$, $p = 0.30$) et STAI T ($F_{1,26} = 0.58$, $p = 0.45$).

À la septième semaine après la première dose, 83% des participants du premier groupe psilocybine (contre 14% dans le premier groupe niacine) répondaient aux critères de réponse antidépressive (avec le BDI) et 58% de réponse anxiolytique en utilisant le HADS A (contre 14% dans le groupe niacine). Lors du suivi à 6,5 mois, les taux de réponse antidépressive ou anxiolytique étaient d'environ 60 à 80 %. Plus précisément, à 6.5 mois, les réponses étaient significatives pour les mesures suivantes : HADS A (2.81 (0.95), $p < 0.001$), HADS D (1.75 (0.73), $p < 0.001$), HADS T (4.38 (1.35), $p < 0.001$), STAI-S (29.84 (2.58), $p < 0.001$), STAI-T (28.23 (2.75), $p < 0.001$) et BDI (5.09 (1.54), $p < 0.001$).

Tout comme Griffiths et al. (2016), Ross et al. (2016) ont relevé des corrélations significatives entre l'expérience mystique et quatre des six mesures de résultats primaires : HADS T ($r = 0.39, p = 0.04$), BDI ($r = 0.49, p = 0.01$), STAI S ($r = 0.42, p = 0.03$) et STAI T ($r = 0.39, p = 0.04$).

Ainsi, pour toutes les mesures de résultats primaires, le premier groupe de psilocybine a montré des réductions significatives au sein du groupe (par rapport à la *baseline* à chaque point d'évaluation après la *baseline*) de l'anxiété et de la dépression immédiatement après avoir reçu la psilocybine. Ces réductions sont restées significatives à chaque point de temps, y compris le point final à 26 semaines après la dose 2 (environ 8 mois), après l'administration de psilocybine. Avant le croisement, le premier groupe niacine n'a montré aucune réduction significative au sein du groupe ou une réduction transitoire qui est devenue non significative avant la dose 2. Pour la majorité (cinq/six mesures), le groupe niacine a d'abord démontré des réductions significatives de l'anxiété et de la dépression immédiatement après avoir reçu la dose de psilocybine (session 2), et ces améliorations statistiquement significatives ont persisté jusqu'à la fin de l'étude (environ 6,5 mois après la dose de psilocybine, 26 semaines après la deuxième dose, pour ce groupe).

Belser et al. (2017)

Bien que l'étude de Belser et al. (2017) soit qualitative et n'utilise pas d'échelles standardisées, il est important de ne pas la négliger. Cette étude est, sauf erreur, la première étude qualitative sur les expériences des participants à une psychothérapie assistée par la psilocybine. Les méthodes quantitatives sont adaptées à la vérification d'hypothèses, mais elles peuvent être limitées par des idées préconçues concernant les phénomènes étudiés. D'autre part, les méthodes qualitatives offrent un mode d'enquête générateur d'hypothèses qui est approprié pour aborder les questions de recherche dans un domaine naissant comme la

science psychédélique où les modèles théoriques ne sont pas encore bien formés. Bien que les deux modes d'enquête soient utiles, l'enquête qualitative peut compléter la recherche quantitative existante concernant les traitements psychédéliques assistés car elle est bien adaptée pour aborder les questions de signification, d'expérience intérieure et de changement de comportement dans des contextes multidimensionnels complexes et peut aider à élucider les mécanismes d'action sous-jacents.

À l'aide de l'IPA, les chercheurs ont analysé les entretiens semi-structurés qu'ils ont effectué auprès d'un sous-groupe de l'étude de Ross et al. (2016). Chez tous les participants, les thèmes qui se sont dégagés sont les suivants : intégration relationnelle, portée émotionnelle, rôle de la musique en tant que vecteur d'expériences, phénomènes visuels significatifs, leçons de sagesse, priorités de vie révisées. Pour tous les participants, à l'exception d'un seul, un désir de répéter l'expérience de la psilocybine a été verbalisé. D'autres thèmes dits « typiques » ont été relevés chez 7 à 11 des participants, ainsi que des thèmes « différents » chez une minorité (1 à 6 des participants) (Annexe B).

Les résultats de l'étude soutiennent la conclusion que la psychothérapie assistée par la psilocybine est bien acceptée par les participants et constitue une intervention prometteuse pour le traitement de la détresse existentielle et psychologique provoquée par un diagnostic de cancer.

Agin-Liebes et al. (2020)

En faisant le suivi à long-terme de l'étude de Ross et al. (2016), Agin-Liebes et al. (2020) ont observé des réductions soutenues au premier point de suivi à long terme depuis le dernier point (6.5 mois) de l'étude de Ross et al. (2016) sur toutes les mesures primaires, sauf le HADS-A et le STAI-T.

Les réductions étaient statistiquement significatives sur toutes les mesures primaires mesurant l'anxiété et la dépression par rapport à la baseline à 6,5 mois (d de Cohen = 1,90, intervalle 1,27-2,67), à 3,2 ans (d de Cohen = 1,30, intervalle 0,93-1,97) et à 4,5 ans (d de Cohen = 1,41, intervalle 0,86-1,89).

À 3,2 ans, les réductions étaient statistiquement significatives sur toutes les mesures primaires : HADS A (5.50 (0.93), $p < 0.001$), HADS D (2.25 (0.71), $p < 0.001$), HADS T (7.13 (1.32), $p < 0.001$), STAI-S (33.00 (2.51), $p < 0.01$), STAI-T (3.84 (2.85), $p < 0.05$) et BDI (7.75 (1.49), $p < 0.01$).

Il en est de même lors du suivi à 4.5 ans : HADS A (4.99 (0.98), $p < 0.001$), HADS D (2.30 (0.75), $p < 0.01$), HADS T (7.34 (1.39), $p < 0.001$), STAI-S (34.41 (2.67), $p < 0.05$), STAI-T (35.78 (3.02), $p < 0.01$) et BDI (5.45 (1.59), $p < 0.001$).

Discussion

Nous aborderons en premier lieu les limites des études recensées dans cette revue systématique. Nous nous concentrerons par la suite sur la chimie, la pharmacologie, les mécanismes neuraux ainsi que les effets neuropsychologiques de la psilocybine. En troisième lieu, nous traiterons l'importance de l'expérience mystique associée à la prise de psilocybine. Enfin, nous explorerons les recommandations pour la recherche future ainsi que les limites inhérentes à ce travail de mémoire.

Limites des études

La limite la plus importante de cette recension systématique est certainement le nombre limité d'études et encore moins d'études *follow-up*. Les rares études sont composées de petites populations, comportant une large majorité de personnes blanches avec un niveau

élevé d'éducation. La démographie n'est donc pas représentative de la population globale des personnes souffrant de cancer. Par exemple, Grob et al. (2016) ont donné très peu d'informations sur les participants : nous ignorons leur origine ethnique, leur niveau d'éducation et s'ils ont déjà eu une expérience antérieure avec des hallucinogènes ou non.

De surcroît, il s'agit de personnes souhaitant faire partie de l'étude et donc déjà ouvertes à une telle approche, exposant l'étude à de nombreux biais. De plus, comme mentionné plus haut, les mécanismes neuropharmacologiques des effets thérapeutiques de la psilocybine sont encore spéculatifs.

Étant un psychoactif, la psilocybine a des effets évidents et discernables, même à faible dose, rendant les études en double aveugle difficiles à mener à bien. En effet, la levée de l'insu, c'est-à-dire la capacité des participants à déterminer l'affectation du traitement en fonction des effets de la psilocybine, constitue une limite non-négligeable des études. Les études relevées dans cette recension ont tenté de résoudre ce problème en utilisant des témoins placebo actifs (niacine ou psilocybine à faible dose). Néanmoins, il est presque toujours perceptible pour les sujets ainsi que pour les investigateurs s'il s'agit de la psilocybine ou du placebo. Cependant, aucune étude n'a utilisé une évaluation directe de l'intégrité de la procédure d'insu, c'est-à-dire qu'aucune n'a demandé directement aux participants et/ou aux investigateurs d'estimer l'affectation du traitement, une information à recueillir dans les études futures.

De plus, chez Ross et al. (2016), une certaine activité pharmacologique de la dose faible (1mg/70 kg) ne peut être totalement exclue. Il aurait été préférable d'utiliser une dose encore plus faible de psilocybine (par exemple 0.01mg/70 kg) pour garantir l'inactivité pharmacologique tout en conservant l'avantage de l'instruction selon laquelle la psilocybine serait administrée à chaque session. Bien que la condition de comparaison à faible dose et les instructions données aux participants et au personnel aient facilité l'aveuglement et minimisé

les effets d'attente, il convient de noter que ces caractéristiques de conception expérimentale peuvent être difficiles à mettre en œuvre dans des contextes de recherche qui exigent une divulgation complète des conditions spécifiques de l'étude.

L'étude de Griffiths et al. (2016) a documenté des augmentations durables des changements positifs dans les attitudes et l'humeur à la fois sur le *Participant-Rated Persisting Effects Questionnaire* et sur le *Community Observer Questionnaire* (Griffiths et al., 2006, 2011). Cependant, aucune de ces mesures n'a été validée de manière indépendante. De même, même si la constatation d'une diminution significative des symptômes de dépression et d'anxiété sur les mesures évaluées par les participants et par les cliniciens soit un point fort, l'inclusion des évaluations en aveugle des cliniciens renforcerait encore l'étude.

Bien qu'avantageux car permettant de croiser les différentes conditions, le plan d'étude croisé utilisé dans les études de Grob et al. (2011), Griffiths et al. (2016) et de Ross et al. (2016) limite l'interprétation des bénéfices cliniques après le croisement. De plus, le fait que les participants aient été assignés à la condition alternative après seulement cinq semaines a empêché l'évaluation en double aveugle de l'efficacité de la dose élevée de psilocybine sur la base de comparaisons entre les groupes après cinq semaines. L'utilisation d'un modèle croisé dans l'étude originale à sept semaines a permis d'évaluer les effets aigus et durables dans les deux groupes de doses-séquences combinés, mais ne permet pas d'avoir un véritable groupe de contrôle pour la comparaison après sept semaines. Il n'est pas non plus possible de séparer les effets de la médication psilocybine de ceux de la séance psychothérapeutique et du contexte dans lequel la séance de médication a été intégrée.

En effet, il est difficile de définir ce qui est actuellement provoqué par la psilocybine et ce qui provient davantage de la psychothérapie, ou encore, ce qui provient d'une amélioration « naturelle » des symptômes. Par exemple, dans l'étude d'Agin-Liebes et al. (2020), comme il s'agit d'une étude follow-up sur le long terme, il est possible que la

diminution relevée des symptômes dépressifs et anxieux soit naturelle ou spontanée, dû à une rémission ou une promesse de celle-ci. En raison des limites du plan croisé de l'étude originale, il n'est pas possible d'attribuer les améliorations à long terme de la détresse psychiatrique et existentielle directement à la psychothérapie assistée par la psilocybine. La majorité des participants répondaient aux critères d'un trouble de l'adaptation (selon le DSM-IV-TR) par rapport aux facteurs de stress liés au cancer au moment de l'inscription, et 71 % ont déclaré avoir obtenu une rémission partielle ou complète du cancer lors de la deuxième phase de suivi à long terme.

Pour ce qui est des études de Belser et al. (2017) et d'Agin-Liebes et al. (2020), en l'absence d'un groupe contrôle, les conclusions que nous pouvons tirer sur l'efficacité d'un traitement sont très limitées. De plus, une autre limite importante de ces études est que la taille des échantillons originaux est réduite de moitié au moment du suivi à long terme. En effet, alors que l'étude Ross et al. (2016) contient 29 participants, Belser et al. (2016) en a 13 et Agin-Liebes (2020) en contient 15.

Enfin, il est important de noter que l'approche globale du traitement de la détresse psychologique liée au cancer par la psilocybine est limitée par une variété de critères d'exclusion et par le temps et le coût importants du soutien professionnel fourni avant, pendant et après la séance de psilocybine. Les patients peuvent également être réticents à participer à une telle intervention parce que des doses élevées de psilocybine ont parfois été associées à des épisodes transitoires de détresse psychologique ou d'anxiété chez les patients.

Chimie

La psilocybine est biosynthétisée à partir du tryptophane par l'intermédiaire de la norbaeocystine et de la baecocystine. La psilocybine et son métabolite actif la psilocine (figure 3) sont toutes deux des alcaloïdes tryptaminiques et des analogues structurels du

neurotransmetteur sérotonine (figure 4). La sérotonine est connue sous le nom de "hormone du bonheur" car elle produit des sentiments de bien-être lorsqu'elle se lie aux récepteurs spécifiques de la sérotonine dans le cerveau (Dfarhud et al., 2014). Ces récepteurs sont les principales cibles des composés des champignons magiques. Cependant, bien que les composés des champignons magiques se lient aux mêmes récepteurs de la sérotonine, ils provoquent des effets différents de ceux de la sérotonine.

Comme le montrent les structures chimiques de la figure 3, la psilocybine et la psilocine diffèrent l'une de l'autre en position 4, ayant respectivement un groupe phosphate et un groupe hydroxyle. En tant que voisins structurels de la sérotonine, les deux composés diffèrent de la sérotonine par la présence de deux groupes méthyles sur le groupe amine du carbone 3. De plus, les groupes substituants sur le cycle benzyle de la psilocybine et de la psilocine sont en position 4, alors que le groupe hydroxyle de la sérotonine est en position 5.

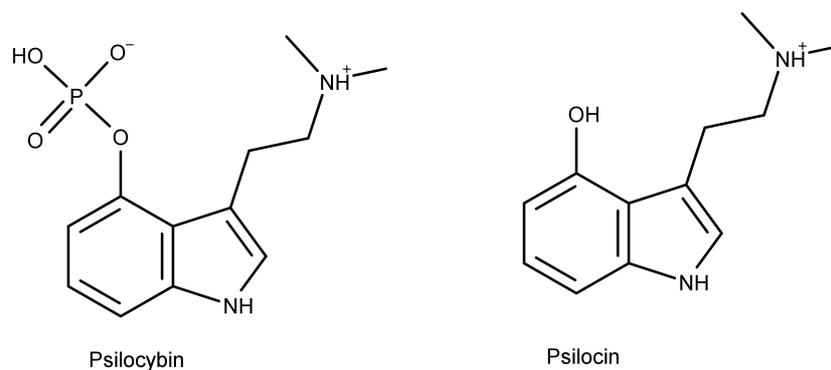


Figure 3 : Structures chimiques de la psilocybine et de la psilocine

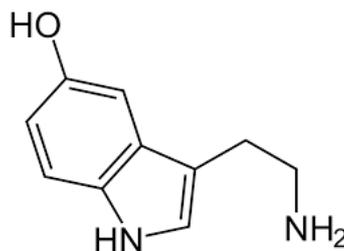


Figure 4 : Structure chimique du neurotransmetteur de sérotonine

Pharmacologie

De son nom chimique complet – 4-phosphoryloxy-*N, N*-diméthyltryptamine – la psilocybine est un ester d'acide phosphorique rapidement métabolisé en psilocine une fois ingérée (Halberstadt, 2015 ; Nichols, 2016). Elle est le plus souvent citée comme le composant actif des champignons magiques. Il s'agit toutefois d'une idée fausse.

Techniquement, la psilocybine est une prodrogue de la psilocine et c'est cette dernière qui est associée à l'activité hallucinogène humaine (Grob et al., 2011). Ce passage de la psilocybine à la psilocine se fait par un processus de déphosphorylation, éliminant ainsi le groupe phosphate par l'hydrolyse. Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la psilocybine est presque entièrement transformée en psilocine au cours du métabolisme hépatique de premier passage. En revanche, lors d'une administration par intraveineuse, elle nécessite une conversion de la psilocybine en psilocine dans les reins, un processus qui peut s'avérer moins efficace (Tófoli et de Araujo, 2016). La demi-vie d'élimination de la psilocine est d'environ trois heures chez les adultes en bonne santé physique, selon les caractéristiques individuelles et la voie d'administration (Bogenschutz et Ross, 2018). Selon les Archives Suisses de Neurologie, Psychiatrie et Psychothérapie (SANP), sa dose psycholytique est estimée à 8-15mg tandis que sa dose psychédélique se situe à 30-40mg. Ses premiers effets sont perceptibles entre les 15 premières minutes et la première heure. Les mécanismes de changement peuvent impliquer des modifications de la signalisation sérotoninergique et glutamatergique, augmentant ainsi la neuroplasticité (Gukasyan, 2023).

À un dosage moyen (12-20 mg *per os*), elle produit des modifications importantes au niveau de l'état de conscience. Ce dernier est alors notamment caractérisé par une stimulation de l'affect, une capacité accrue d'introspection et une altération du fonctionnement psychologique (Ljuslin et Schaller, 2017). L'individu ayant consommé de la psilocybine peut alors observer des changements au niveau de ses sens dont des illusions, des synesthésies, des

pseudo-hallucinations, une activation affective ainsi que des altérations de la pensée et de la perception du temps (Ljuslin et Schaller, 2017). Le consommateur de psilocybine est aussi amené à vivre des sentiments de spiritualité et d'interconnexion très intenses (Collette, 2022). L'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} cérébraux par la psilocine chez des volontaires humains corrèle avec l'intensité de leurs expériences psychédéliques, et les hallucinations induites par la psilocybine peuvent être bloquées par des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}, indiquant que l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} est responsable des effets psychédéliques de la psilocybine. Le cortex visuel exprime fortement les récepteurs 5-HT_{2A} postsynaptiques sur les neurones sérotoninergiques et glutamatergiques, et leur activation pourrait suffire à expliquer, au niveau cellulaire, le mécanisme des hallucinations visuelles induites par la psilocybine (Collette, 2022).

En 1958, Cerletti rapporte une dose létale de 50% (DL₅₀) de 280 mg/kg pour des souris en application intraveineuse, ce qui pourrait impliquer une DL₅₀ de quelques grammes de psilocybine chez l'être humain. Lors de plusieurs expériences *in vitro*, à l'exception d'un effet inhibiteur sur le neurotransmetteur de la sérotonine, la psilocybine ne montre aucun effet spécifique sur des organes isolés (par exemple, les intestins ou le cœur) de cobayes et de rats (Cerletti, 1958). Ainsi, la psilocybine est une drogue relativement sûre, sa dose létale médiane intraveineuse (LD₅₀) chez l'homme ayant été déterminée supérieure à 250 mg/kg et sa dose létale chez l'homme estimée à environ 1000 fois une dose efficace (Johnson et al., 2018). À titre comparatif, la dose létale de la cocaïne est d'environ 15, celle de la kétamine d'environ 38 et celle de la fluoxétine d'environ 100 fois une dose efficace (Rucker et al., 2016).

La pharmacologie de la psilocybine s'avère complexe. En effet, cette dernière présente une affinité pour de multiples récepteurs de neurotransmetteurs. Tout comme le LSD, elle interagit principalement avec les sous-types de récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, son affinité étant particulièrement importante pour le récepteur 5-HT_{2A} (Passie et al., 2002). En revanche,

contrairement au LSD, l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA), ainsi que Passie et al. (2002), rapportent que la psilocybine n'a pas d'effet sur les récepteurs dopaminergiques. D'un point de vue moléculaire, les données disponibles suggèrent que les psychédéliques, en activant les récepteurs 5-HT_{2A} situés sur les neurones pyramidaux corticaux, augmentent l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) (Vollenweider et Kometer, 2010). Ainsi, tout comme de nombreux autres psychotropes dont les antidépresseurs et les antipsychotiques atypiques, la psilocybine agit par intermédiaire des interactions avec le récepteur 5-HT_{2A} (Howland, 2016).

Mécanismes neuraux d'action

Les mécanismes neuraux responsables de l'action psychédélique de la psilocybine restent controversés. En effet, ce qui se passe au niveau neurologique est encore obscur et sujet à débat, mais nous savons que cette substance produit un « profil unique de changements au niveau des pensées, des perceptions et des émotions » (Griffiths et al., 2016, p.1181) par le déclenchement d'expériences mystiques, amenant à des améliorations au niveau de la qualité de vie.

D'un point de vue général, la classe des hallucinogènes classiques, dont fait partie la psilocybine, sont des agonistes sérotoninergiques partiels 5HT_{1A}/5HT_{2A} et ils influencent donc la fonction thalamique et augmentent le métabolisme dans les structures paralimbiques et le cortex frontal. Plus précisément, l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} est impliquée dans l'altération caractéristique des perceptions sensorielles (Passie et al., 2002). D'un point de vue neurophysiologique, l'action des psychédéliques module l'intrication des réseaux cortico-corticaux sérotoninergiques et glutamatergiques, en particulier des circuits pré-frontaux (Hashimoto, 2011). Les agonistes 5HT_{2A} contribuent à l'activation des cellules pyramidales des couches corticales profondes, qui augmentent leur excrétion extracellulaire

de glutamate. Cet ajustement renforce le contrôle descendant du cortex préfrontal sur le système limbique et en particulier sur l'amygdale.

Dans le mode de fonctionnement normal, le cortex préfrontal exerce un contrôle « cognitif » descendant sur les émotions (système limbique) et la réponse au stress (via l'amygdale). Chez les patients anxio-dépressifs, cette capacité d'inhibition est atténuée (Hashimoto, 2011), signifiant que les agonistes 5HT2A auraient la capacité de compenser, du moins en phase aigüe, ce déficit d'inhibition associé aux troubles anxio-dépressifs (Baumeister et al., 2014).

La stimulation glutamatergique des cellules pyramidales de la couche V permet également, à l'aide d'un signalement intracellulaire impliquant le « *Brain Derived Neurotrophic Factor* » (BDNF), une neuroplasticité adaptative. Celle-ci pourrait contrebalancer le processus d'apoptose et d'atrophie cérébrale observé dans des situations de dépressions chroniques dans le cortex préfrontal médial (Caddy et al., 2014; Duman, 2014) et potentiellement compenser le déficit en facteurs de croissance mis en évidence dans les troubles liés à l'utilisation d'une substance (Bogenschutz et Johnson, 2016).

D'après des études de neuro-imagerie utilisant l'IRM fonctionnelle et la magnétoencéphalographie, effectuées après absorption de psilocybine (Muthukumaraswamy et al., 2013; Tagliazucchi et al., 2016), contrairement à la croyance intuitive que les psychédéliques augmenteraient l'activité cérébrale, il apparaît que celle-ci diminue de manière considérable dans certaines régions, en particulier celles associées au « Réseau du Mode par Défaut » (RMD). Ce réseau relie différentes zones du cortex, notamment le cortex cingulaire postérieur et préfrontal médial, aux structures limbiques et à l'hippocampe, ce dernier étant impliqué dans la mémoire. Il est actif lors d'activités de type métacognitif telles que la planification, les ruminations, les fonctions dépendantes de l'ego, avec un effet

synchronisateur des activités cérébrales supérieures et une inhibition de systèmes plus primitifs et sensoriels (Carhart-Harris et al., 2011).

Ainsi, la prise de psilocybine restreint la stabilité, induit une perte de synchronisation de réseaux neuronaux (comme celui du RMD) et réduit le degré de ségrégation entre différents réseaux. La perte de prépondérance du RMD permettrait au cerveau de fonctionner de manière plus libre, moins contraignante, et à des contenus psychiques inconscients réprimés de surgir. Il s'agit, en somme, d'une régression vers un mode de fonctionnement cognitif plus primitif, avec un mode de pensée plus flexible et créatif, une sorte de libération du « filtre » prédictif et réducteur de la conscience, aboutissant à un fonctionnement plus « entropique » et générateur de cognitions et de comportements alternatifs (Carhart-Harris et al., 2014). En effet, cela a été observé par Petri et al. (2014), lorsque ces chercheurs furent les témoins de cycles de soutien de connexions fonctionnelles stables uniquement présentes dans l'état psychédélique, notamment une intégration accrue entre les régions corticales. Les auteurs ont constaté que, bien que la psilocybine perturbe l'activité habituelle du cerveau, celle-ci n'établit pas d'associations aléatoires. Au contraire, l'expérience de la psilocybine est associée à un mode de fonctionnement du cerveau plus intercommunicatif, avec l'émergence de connexions fonctionnelles fortes et topologiquement à longue portée, absentes dans un état normal (Petri et al., 2014). Selon Pollan (2018), cette augmentation de l'entropie permet la formation et l'épanouissement d'états mentaux pouvant s'avérer transformateurs pour l'individu en souffrance. Plusieurs chercheurs soutiennent l'hypothèse que cette augmentation de la flexibilité cognitive pourrait s'avérer utile cliniquement dans le contexte de troubles tels que la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs et les addictions, dans lesquels des pensées et des comportements pernicious se retrouvent automatisés et inscrits de manière rigide et itérative (Carhart-Harris et al., 2014).

À l'aide d'une technique de scan appelée magnétoencéphalographie et cartographiant l'activité électrique dans le cerveau, l'équipe d'Imperial College a produit une carte des communications internes du cerveau pendant un état de conscience de veille normale et après une injection de psilocybine (Figure 5). Les connexions cérébrales chez les patients ayant reçu une dose de psilocybine fleurissent : davantage de connexions se forment, les divers réseaux deviennent de moins en moins distincts et communiquent plus ouvertement avec d'autres réseaux cérébraux. Ainsi, l'influence de psilocybine permet la formation de nouvelles connexions, reliant des régions cérébrales éloignées qui, pendant état de veille normal, n'échangent pas beaucoup d'informations, amenant à plus grande flexibilité et interconnexion.

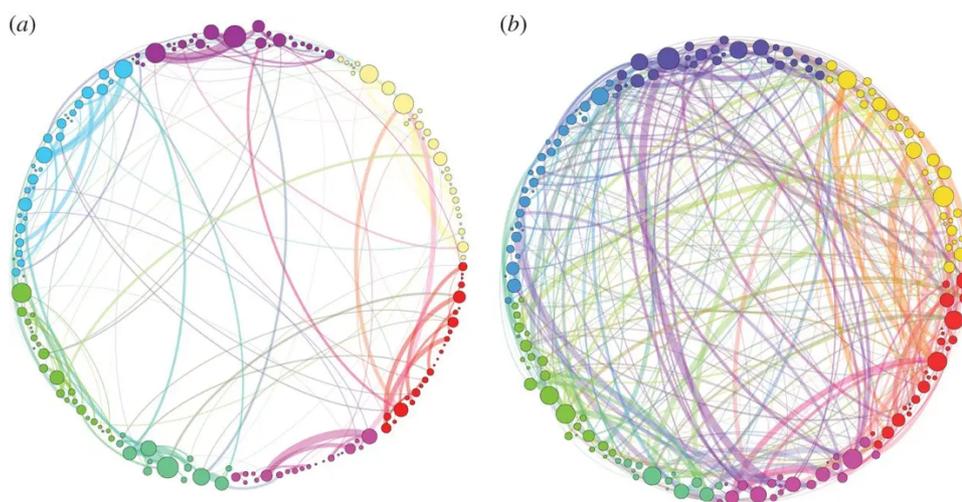


Figure 5 : Visualisation des connexions cérébrales dans le cerveau d'une personne sous psilocybine (à droite) et dans le cerveau d'une personne n'ayant pas reçu la drogue.

Plus précisément, Carhart-Harris et al. (2018) ont soumis leurs patients à une imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), mesurant le débit sanguin cérébral (CBF) et la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (RSFC) dépendante du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD). Cette démarche avait pour but d'évaluer les changements dans la fonction cérébrale avant et après le traitement à la psilocybine (Carhart-Harris et al., 2017 ; Carhart-Harris et al., 2018). Auparavant, lors de l'administration de psilocybine chez des patients

sains, les chercheurs avaient observé des diminutions du CBF et des signaux BOLD dans le cortex cingulaire antérieur/cortex préfrontal médian, dans lequel, l'ampleur des diminutions du CBF était corrélée positivement avec l'intensité des effets subjectifs de la psilocybine. En effet, en analysant les changements dans le flux sanguin cérébral au repos (CBF) et la connectivité fonctionnelle (RSFC) un jour après le traitement à la psilocybine, Carhart-Harris et al. (2018) ont observé des diminutions du CBF bilatéralement dans les lobes temporaux et dans l'amygdale qui, dans cette dernière, sont corrélées avec une réduction de l'humeur dépressive. De plus, des diminutions significatives du couplage positif du cortex préfrontal médian et du cortex cingulaire postérieur ont été soulignées. Ces découvertes amènent à émettre l'hypothèse que l'activité et la connectivité du cortex préfrontal médian sont élevées dans la dépression et se normalisent après le traitement (Carhart-Harris et al., 2012). En ce qui concerne le réseau de mode par défaut (DMN), au lieu d'une diminution, une véritable augmentation de son intégrité a été observée. Des augmentations spécifiques du RSFC qui étaient présentes entre les nœuds du cortex préfrontal ventromédian et du cortex pariétal bilatéral inférieur-latéral du DMN, prédisent la réponse au traitement après cinq semaines. En outre, une diminution du RSFC entre le parahippocampe bilatéral et le cortex préfrontal a été observée et semblait également prédictive de la réponse au traitement à cinq semaines. De plus, l'expérience mystique aiguë au cours de la séance de psilocybine à haute dose était prédictive des modifications du RSFC dans le parahippocampe bilatéral (Carhart-Harris et al., 2017).

L'hypothèse de la "réinitialisation" de Carhart-Harris et al (2017). À l'aide de leurs découvertes, Carhart-Harris et al. ont proposé que la psilocybine agisse par un mécanisme de "réinitialisation". La désintégration modulaire aiguë, les diminutions aiguës de l'intégrité du DMN, permettraient une réintégration ultérieure et la reprise du fonctionnement normal, les augmentations post-aiguës de l'intégrité du DMN, accompagnées d'améliorations de l'humeur

(Carhart-Harris et al., 2017). Chez les patients déprimés, Berman et al. (2011) ont démontré qu'une plus grande partie de cerveau est active dans l'état DMN et ce surengagement serait une conséquence, ou une manifestation, de la rumination auto-dépréciative vécue par ces patients (Berman et al., 2011). Par conséquent, une diminution de l'intégrité du DMN pourrait représenter une perturbation des processus dépressifs, donnant aux patients le sentiment d'une réalité sans dépression à laquelle ils pourraient aspirer, et permettant éventuellement au cerveau de se "réinitialiser" dans un nouvel état, sans dépression (Nutt, 2019). Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour tester correctement ce modèle de "réinitialisation". En utilisant la même population, Roseman et al. (2018) ont émis l'hypothèse que les réponses de l'amygdale aux visages émotionnels seraient modifiées après un traitement à la psilocybine. Ils ont observé une réponse accrue de l'amygdale aux visages émotionnels un jour après le traitement. En effet, les participants présentaient une augmentation des réponses de leur amygdale aux visages craintifs par rapport aux visages neutres, et cela était liée à un résultat clinique réussi une semaine après le traitement. Ces résultats contrastent avec les observations d'une diminution des réponses amygdaliennes après un traitement avec des antidépresseurs conventionnels, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (Ma, 2015), ce qui représente une différence fondamentale dans les actions thérapeutiques de ces traitements. Contrairement aux ISRS, la psilocybine a la capacité de permettre aux patients d'affronter et de travailler sur les émotions négatives. La thérapie assistée par la psilocybine traite alors la dépression en ravivant la réactivité émotionnelle (Roseman et al., 2018). Malheureusement, ces observations contredisent les observations précédentes de diminutions non spécifiques des réponses de l'amygdale droite aux stimuli négatifs et neutres après l'administration de psilocybine (Kraehenmann et al., 2015). Par conséquent, il est nécessaire d'investiguer davantage afin de

tester la relation réelle entre les réponses amygdaliennes aux visages émotionnels et l'administration de psilocybine.

Effets neuropsychologiques

Étant donné une forte variabilité à la fois interindividuelle et situationnelle, les effets neuropsychologiques de la psilocybine sont divers (Ljuslin et Schaller, 2017). La phénoménologie clinique inclut :

- Des modifications au niveau de la conscience de soi et de l'ambiance perceptive (perception de l'espace-temps, dépersonnalisation, dysmorphophobie, déréalisation)
- Des changements dans les perceptions sensorielles (synesthésies, illusions, pseudo-hallucinations³, état onirique)
- Une altération de la concentration et de l'attention, ainsi que du cours et du contenu de la pensée (pensées magiques, intuitions, idées inhabituelles, délire).
- Des modifications au niveau de la thymie et de l'affectivité (anxiété, peur, euphorie). Ces dernières sont souvent rapportées comme plus intenses (Hasler et al., 2004) et plus labiles. Le spectre des effets ressentis peut varier considérablement, allant d'expériences transcendantales et positives d'unité et d'euphorie intense à des expériences négatives telles que l'agitation. Il peut également y avoir des souvenirs ou des révélations de type biographiques-analytiques ainsi que des expériences symboliques (Hasler et al., 2004) (Ljuslin et Schaller, 2017).

³ Malgré son nom commun « champignon hallucinogène », la psilocybine, ne cause que rarement de véritables hallucinations. En réalité, il s'agit davantage de pseudo-hallucinations étant donné que le sujet est généralement conscient de l'altération de ses perceptions (Zullino, s.d.).

L'apparition de ces effets est corrélée à l'intensité du caractère transcendantal de l'expérience, qui peut se révéler comparable à une expérience mystique.

L'importance de l'expérience mystique

Alors que les médicaments psychopharmacologiques modernes se concentrent principalement sur les mécanismes biologiques, les psychédéliques sont supposés exercer leurs effets thérapeutiques en facilitant différents états de conscience utiles sur le plan thérapeutique (Chandler et Hartman, 1960 ; Majić et al., 2015). Une distinction fondamentale des expériences psychédéliques a été suggérée pour classifier les aspects psychotiques, psychodynamiques, cognitifs, esthétiques ainsi que les moments de transcendance psychédéliques/mystiques (Pahnke, 1966). Dans une expérience célèbre, connue sous le nom d'expérience du vendredi saint, Pahnke (1963) a administré une forte dose de psilocybine (ou d'acide nicotinique comme contrôle actif) à un groupe d'étudiants en théologie avant qu'ils n'assistent à un service religieux. Cette expérience a eu lieu dans une petite chapelle en sous-sol où l'office du sanctuaire principal était retransmis. Le groupe ayant reçu la psilocybine a connu un taux élevé d'expériences mystiques profondes par rapport au groupe témoin. Par conséquent, l'idée s'est développée selon laquelle les hallucinogènes peuvent induire des expériences psycho-spirituelles qui ont un impact sur les systèmes de croyance et d'incrédulité les plus profonds. Grâce à cet impact, la substance produit des effets thérapeutiques ou transformateurs (Barrett et Griffiths, 2018 ; Pahnke, 1969), le mécanisme temporel de l'action de la substance contribuant différemment à ces effets.

Watts (1970) définit les expériences mystiques comme « *those peculiar states of consciousness in which the individual discovers himself to be one continuous process with God, with the Universe, with the Ground of Being, or whatever name he may use by cultural conditioning or personal preference for the ultimate and eternal reality.* » (p. 131) Certains

ont proposé qu'une expérience mystique ou transcendante provoquée par les psychédéliques soit un facteur médiateur favorisant des états de conscience spirituels/mystiques très intenses associés à des effets positifs durables sur la cognition, l'affect, le comportement et la spiritualité (Gasser et al., 2015 ; Griffiths et al., 2011 ; Griffiths et al., 2008 ; Griffiths et al., 2006 ; Pahnke, 1969 ; Studerus et al., 2011). Si cette conceptualisation bénéficie d'un soutien empirique (Ross et al., 2016), d'autres hypothèses concernant d'éventuels facteurs médiateurs et mécanismes d'action psychologiques n'ont pas encore été évaluées.

Le traitement prédictif est une hypothèse proposée par Friston (2005) qui pourrait relier les expériences mystiques à une perspective positive par des changements dans la fonction cérébrale. Cette théorie postule que le cerveau est une machine à prédire et que sa neuroanatomie hiérarchiquement organisée est orientée vers la prédiction des apports futurs basée sur des expériences antérieures. Toute non-concordance ou erreur de prédiction (signalée par le glutamate) peut permettre de recueillir de nouveaux apprentissages en fonction de leur précision (mis en œuvre par des neuromodulateurs plus lents comme la dopamine, l'acétylcholine ou la sérotonine, selon la hiérarchie inférentielle) (Corlett et al., 2009). Les drogues psychotomimétiques⁴ peuvent induire leurs effets psychédéliques ou mystiques en modifiant l'équilibre entre les prédictions et les erreurs de prédiction de sorte que les erreurs sont enregistrées de façon inappropriée et que les inférences perceptuelles deviennent dérangées (Corlett et al., 2009). Ces expériences peuvent recueillir de nouveaux apprentissages, élargissant ainsi l'espace de possibilités pour de futures inférences (Corlett et al., 2010).

⁴ La psilocybine est un psychotomimétique (déclencheur de psychose) et un psychédélique. Les drogues psychomimétiques sont des substances qui 1) simulent et provoquent des manifestations psychotiques ; 2) ont la propriété d'induire chez l'être humain et chez l'animal des psychoses expérimentales (Académie de médecine, 2023).

Dans les études de Griffiths et al. (2016) et Ross et al. (2016), les caractéristiques de l'expérience subjective quantifiée par le MEQ corrélaient avec les résultats du traitement (Griffiths et al. 2016 ; Ross et al. 2016). Dans les deux études, l'analyse indique que l'expérience mystique a été un médiateur important des effets de la dose de psilocybine sur les résultats thérapeutiques. L'expérience mystique y est définie comme la rencontre d'un profond sentiment d'unité, de transcendance du temps et de l'espace, d'humeur positive profondément ressentie, de qualité noétique (sens de la compréhension), d'ineffabilité, de caractère transitoire et de paradoxalité imprégnée d'un sens renouvelé du but et du sens (Griffiths, 2006, 2008, 2011 ; Grob et al., 2013). En effet, comme indiqué dans l'Annexe B, les résultats primaires de ces études avaient pour la grande majorité une corrélation significative avec l'expérience mystique. Cependant, lors qu'Agin-Liebes et al. (2020) effectuent une étude sur le long terme à partir de l'étude de Ross et al. (2016), les données relatives à l'expérience mystique (mesurée par le MEQ30), recueillies le jour de l'administration, n'ont pas montré de corrélation statistiquement significative avec l'anxiété ou la dépression mesurées par le HADS, le BDI et le STAI. Ces résultats suggèrent que l'expérience mystique est particulièrement importante au moment de la prise de psilocybine. Elle semble amener à davantage de résultats positifs et favoriser un ancrage plus profond.

En combinant des méthodes qualitatives et quantitatives, l'étude de McCulloch et al. (2022) élargit la compréhension de l'expérience aiguë induite par la psilocybine chez des volontaires sains et suggère l'importance du type d'expérience dans la prédiction d'effets positifs durables (Pahnke, 1969). Pour ce faire, des doses modérées à élevées furent administrées à 28 volontaires. À la fin de la journée, ils remplissent le MEQ30 et trois mois plus tard, le *Persisting Effects Questionnaire* (PEQ). Leurs résultats montrèrent que le score total du MEQ est positivement associé à l'émergence ultérieure d'effets PEQ positifs ($p = 3 \times 10^{-5}$). En outre, les sous-échelles du MEQ « Humeur positive » ($p_{\text{corr}} = 4.1 \times 10^{-4}$) et

« Mysticité » ($p_{\text{corr}} = 2.0 \times 10^{-4}$) sont associées à un PEQ positif, alors que les sous-échelles « Transcendance du temps et de l'espace » ($p_{\text{corr}} = 0.38$) et « Ineffabilité » ($p_{\text{corr}} = 0.45$) ne le sont pas.

Recommandations pour la recherche future

Une augmentation à la fois du côté du financement, de la taille de l'échantillon et de la diversité démographique étudiée serait grandement bénéfique et permettrait de consolider la recherche. Les études sur la psilocybine partagent un problème similaire en termes de taille d'échantillon homogène - caucasien, plus instruit - qui n'est pas représentatif de la population générale des personnes atteintes de dépression et/ou d'anxiété et d'un cancer. La psilocybine crée une expérience forte, mystique et spirituelle, et la diversité culturelle et ethnique est plus importante que jamais à prendre en compte dans ce contexte. Comme évoqué précédemment, le succès de la psilocybine repose en grande partie sur l'expérience mystique des participants et celle-ci est hautement subjective en fonction non seulement de son ethnicité, de sa culture, de son sexe, de son statut socioéconomique, de son éducation et de sa spiritualité, mais aussi de sa famille d'origine, de ses valeurs personnelles et de ses expériences de vie (Griffiths et al., 2008).

Alors que les approches pharmaceutiques traditionnelles cherchent à rationaliser et à obtenir des résultats homogènes pour leurs patients, la psilocybine se concentre sur des expériences uniques. Elle nécessite une forte motivation et un engagement de la part des participants dans un programme intensif à court terme, conçu pour transformer leurs systèmes de croyance et favoriser leur efficacité personnelle, quelle que soit la forme ou la manifestation de cette dernière pour chaque individu. Le résultat final de la combinaison d'expériences personnelles profondes et d'une psychothérapie réussie s'apparente à la formation d'habitudes, de mécanismes d'adaptation et/ou de routines positives et saines, par

opposition à la médiation ou à l'atténuation des symptômes par un traitement d'entretien quotidien par des moyens pharmacologiques. Des recherches approfondies sont nécessaires pour comprendre non seulement les besoins primaires des participants et les raisons de leur participation à l'étude (dépression, anxiété, maladie mortelle, TOC, TSPT, etc.), mais aussi les bénéfices secondaires qu'ils espèrent tirer des séances de traitement. Cela permettrait d'améliorer la valeur du traitement et de créer un plan de traitement holistique axé sur la personne dans sa globalité, plutôt que de se focaliser uniquement sur des maladies ou des problèmes isolés. De cette manière, on peut exploiter les avantages prouvés de la psilocybine en termes d'amélioration de la qualité de vie.

De plus, les effets de la psilocybine sont très subjectifs et varient selon chaque participant. Par conséquent, il est impératif de réaliser des évaluations et des questionnaires mesurant la motivation, la préparation au changement, le processus de prise de décision, ainsi que les objectifs et les valeurs des participants. Ces outils permettent de préparer les participants, de les sensibiliser et d'établir des attentes réalistes quant aux résultats de leur expérience.

Limites de ce travail

Ce travail de mémoire comporte quelques limites importantes à souligner. Tout d'abord, celui-ci est limité par le peu d'études répondant aux critères d'inclusion. En effet, la psilocybine est encore une substance relativement peu connue et les études sur son sujet sont rares. En ajoutant une population spécifique, c'est-à-dire les patients atteints de cancer, les études se font d'autant plus rares et se comptent sur les doigts d'une main. Cela explique la petite taille de cette revue systématique de la littérature.

De plus, il est important de mentionner les limites potentielles inhérentes à une revue systématique de la littérature, telles que le biais de sélection, le biais d'attrition et la

communication sélective des résultats. Mais aussi, l'incohérence qui inclut l'hétérogénéité clinique ou statistique, et l'imprécision qui peut conduire à des erreurs de type I et de type II. Une autre considération importante est le biais de publication. Les éditeurs ont tendance à publier des études dont les résultats sont statistiquement significatifs, même si les études dont les résultats ne sont pas statistiquement significatifs peuvent être très significatives sur le plan clinique et donc importantes pour les conclusions d'une analyse systématique, en particulier pour les prestataires de soins cliniques (Bouchard et Larivée, 2022).

Conclusion

Cette recension systématique présente l'état de la recherche sur la psilocybine, en relation avec la psychothérapie, comme traitement contre les symptômes de dépression et d'anxiété chez les patients atteints de cancer. Le très petit nombre d'études qui satisfont les critères d'inclusion de cette revue systématique de la littérature met en lumière les lacunes de la recherche actuelle en psycho-oncologie en matière de psychothérapie assistée par la psilocybine. Cependant, le peu d'études sur le sujet ne doit pas être vu comme un frein à son importance mais, au contraire, l'allégorie même de la primordialité de celui-ci. En effet, malgré des limites évidentes dont le peu de participants, leur diversité restreinte ainsi que la difficulté d'application de la condition aveugle avec cette substance, les résultats sont prometteurs. Les études relevées dans ce mémoire questionnent certains concepts concernant la physiopathologie des troubles psychiatriques. Contrairement aux stratégies pharmacologiques conventionnelles qui proposent la plupart du temps une palliation chimique continue des déséquilibres au niveau des neurotransmetteurs, l'expérience subjective induite par la psilocybine et son intégration par le processus psychothérapeutique permettrait d'induire des changements de comportement durables appuyés par des mécanismes de

neuroplasticité (Baumeister et al., 2014b; Vollenweider et Kometer, 2010). En outre, si la peur créée par la conscience de l'inéluctabilité de la mort est effectivement une expérience humaine universelle, la psychothérapie assistée par la psilocybine pourrait, le moment venu, se révéler utile. La communauté scientifique invite à une exploration plus approfondie (Shelton et Hendricks, 2016).

Si l'étude de phase III confirme l'efficacité de la psilocybine pour la détresse liée à une maladie mortelle à un stade avancé, la psilocybine pourrait finalement s'imposer comme un traitement viable dans les soins palliatifs de fin de vie ainsi que le traitement des symptômes de dépression et d'anxiété chez les personnes atteintes de cancer. Parmi les avantages notables de cette approche, citons l'administration supervisée de la drogue en une ou quelques occasions seulement, ce qui évite les problèmes d'observance thérapeutique et les effets aigus et indésirables transitoires. Cependant, la voie à suivre n'est pas simple : les études de phase III, contrôlées et à plus grande échelle, sont coûteuses, et faire passer la psilocybine de la liste des substances contrôlées la plus restrictive à une thérapie approuvée par la Food and Drug Administration est très atypique et n'est pas sans obstacles.

Depuis le 3 juin 2022, l'équipe du chercheur Charles Grob à l'Université de Californie conduit une nouvelle étude intitulée « *Pragmatic Trial of Psilocybin Therapy in Palliative Care (PT2PC)* ». Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, en triple aveugle, de phase II, contrôlé et randomisé. Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thérapie à la psilocybine par rapport à un contrôle actif dans le traitement des adultes en fin de vie (≥ 2 ans d'espérance de vie) qui souffrent de démoralisation. La démoralisation sera évaluée aux semaines 1, 2 et 5 après l'administration de psilocybine, en évaluant les changements par rapport à la ligne de base sur l'échelle de démoralisation - II (DS-II) en 16 items. Le traitement sera suivi de 4 à 5 séances de thérapie brève et existentielle. Le nombre de participants est estimé à 100 et la date d'achèvement de l'étude est prévue pour le 31

décembre 2026. Il est extrêmement encourageant de voir que les études sur le sujet continuent à se faire, même timidement.

Pour conclure, la citation du chercheur Charles Grob assoit l'importance de s'intéresser à la psilocybine et nous rappelle la légitimité de le faire : *“Ideally, dying should be viewed, not as a medical problem, but as an important and vital part of life experience with potential for discovery and meaning.”* (Grob, 2013, p. 304). Il est primordial d'accompagner les gens dans cette étape de leur vie et de leur offrir les soins et l'accompagnement dont ils ont besoin.

Références

- Académie nationale de médecine en ligne (2023). <https://www.academie-medecine.fr/dictionnaire/>
- Andritzky, W. (1989). Sociopsychotherapeutic functions of ayahuasca healing in Amazonia. *Journal of Psychoactive Drugs*, 21, 77-89.
<https://doi.org/10.1080/02791072.1989.10472145>
- Arrieta, Ó., Angulo, L. P., Núñez-Valencia, C., Dorantes-Gallareta, Y., Macedo, E. O., Martínez-López, D., Alvarado, S., Corona-Cruz, J.-F. et Oñate-Ocaña, L. F. (2013). Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 20(6), 1941-1948. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2793-5>
- Barrett, F. S. et Griffiths, R. R. (2018). Classic hallucinogens and mystical experiences : Phenomenology and neural correlates. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, 393-430. https://doi.org/10.1007/7854_2017_474
- Barrett, F. S., Johnson, M. W. et Griffiths, R. R. (2015). Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(11), 1182-1190.
<https://doi.org/10.1177/0269881115609019>
- Baumeister, D., Barnes, G., Giaroli, G. et Tracy, D. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(4), 156-169.
<https://doi.org/10.1177/2045125314527985>

- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., et Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Berman, M. G., Peltier, S., Nee, D. E., Kross, E., Deldin, P. J. et Jonides, J. (2011). Depression, rumination and the default network. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(5), 548-555. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq080>
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuirheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M. et Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy : Imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Translational Medicine*, 3(70), 70ra14-70ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R. et Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence : A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289-299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bogenschutz, M. P. et Ross, S. (2018). Therapeutic applications of classic hallucinogens. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, 361–391.
https://doi.org/10.1007/7854_2016_464
- Bondolfi, G. (2002). Dépression récurrente et prévention de la rechute. *Revue Médicale Suisse*, 2406, 1721-1726.
- Bonson, K. R., Buckholtz, J. W. et Murphy, D. L. (1996). Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 14(6), 425-436.
[https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00145-4](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00145-4)

- Boston, P., Bruce, A. et Schreiber, R. (2011). Existential suffering in the palliative care setting : An integrated literature review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(3), 604-618. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.05.010>
- Boston, P. H. et Mount, B. M. (2006). The caregiver's perspective on existential and spiritual distress in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 32(1), 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.01.009>
- Bouchard, C. et Larivée, S. (2022). De grâce, soyez un peu négatif ! *Psychologie Canadienne*, 63(1), 32-42.
- Bouso, J. C., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Ribeiro Barbosa, P. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., Araújo, W. S., Barbanoj, M. J., Fábregas, J. M. et Riba, J. (2012). Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca : A longitudinal study. *PLOS ONE*, 7(8), e42421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042421>
- Breitbart, W., Rosenfeld, B., Pessin, H., Applebaum, A., Kulikowski, J. et Lichtenthal, W. G. (2015). Meaning-centered group psychotherapy : An effective intervention for improving psychological well- being in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(7), 749-754. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2198>
- Breitbart, W., Rosenfeld, B., Gibson, C., Pessin, H., Poppito, S., Nelson, C., Tomarken, A., Timm, A. K., Berg, A., Jacobson, C., Sorger, B., Abbey, J. et Olden, M. (2010). Meaning-centered group psychotherapy for patients with advanced cancer : A pilot randomized controlled trial. *Psycho-oncology*, 19(1), 21-28. <https://doi.org/10.1002/pon.1556>
- Breitbart, W., Rosenfeld, B., Pessin, H., Kaim, M., Funesti-Esch, J., Galietta, M., Nelson, C. J. et Brescia, R. (2000). Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA*, 284(22), 2907-2911.

<https://doi.org/10.1001/jama.284.22.2907>

Bruhn, J. G., De Smet, P. A. G. M., El-Seedi, H. R. et Beck, O. (2002). Mescaline use for 5700 years. *Lancet (London, England)*, 359(9320), 1866.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08701-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08701-9)

Caddy, C., Giaroli, G., White, T. P., Shergill, S. S. et Tracy, D. K. (2014). Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant : Pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(2), 75-99. <https://doi.org/10.1177/2045125313507739>

Cambridge Dictionary. (2023). <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/>

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

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V. et Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression : Six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399-408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H. et Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression : An open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding,

- A., Wise, R. G. et Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138-2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V. et Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression : FMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>
- Chandler, A. L. et Hartman, M. A. (1960). Lysergic acid diethylamide (LSD-25) as a facilitating agent in psychotherapy. *A.M.A. Archives of General Psychiatry*, 2, 286-299. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1960.03590090042008>
- Cerletti, A. (1958). *Etude pharmacologique de la psilocybine*. <https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/19098>
- Chochinov, H. M., Hack, T., Hassard, T., Kristjanson, L. J., McClement, S. et Harlos, M. (2005). Dignity therapy : A novel psychotherapeutic intervention for patients near the end of life. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(24), 5520-5525. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.391>
- Cobbs, E. L., Blackstone, K. et Lynn, J. (2021, novembre). *Soulagement des symptômes du patient en fin de vie*. Le Manuel Merck. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/le-patient-en-fin-de-vie/soulagement-des-sympt%C3%B4mes-du-patient-en-fin-de-vie>
- Collette, K. M. (2022, 8 février). *Rediscovering psilocybin and its therapeutic potential*. Cayman Chemical. <https://www.caymanchem.com/news/rediscovering-psilocybin-and-its-therapeutic-potential>

- Corlett, P. R., Frith, C. D. et Fletcher, P. C. (2009). From drugs to deprivation : A Bayesian framework for understanding models of psychosis. *Psychopharmacology*, 206(4), 515-530. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1561-0>
- Corlett, P. R., Taylor, J. R., Wang, X.-J., Fletcher, P. C. et Krystal, J. H. (2010). Toward a neurobiology of delusions. *Progress in Neurobiology*, 92(3), 345-369. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.007>
- Dfarhud, D., Malmir, M. et Khanahmadi, M. (2014). Happiness et Health : The biological factors- systematic review article. *Iranian Journal of Public Health*, 43(11), 1468-1477.
- Dictionnaire médical de l'académie de médecine. (2023). <http://www.academie-medecine.fr>
- Doblin, R. et Burge, B. (2014). *Manifesting Minds : A review of psychedelics in science, medicine, sex, and spirituality*. North Atlantic Books.
- dos Santos, R. G. (2013). Safety and side effects of ayahuasca in humans—An overview focusing on developmental toxicology. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(1), 68-78. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.763564>
- Duman, R. S. (2014). Pathophysiology of depression and innovative treatments : Remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(1), 11-27. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.1/rduman>
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), 815-836. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
- Fantegrossi, W. E., Murnane, K. S. et Reissig, C. J. (2008). The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.018>

- Fernandes-Osterhold, G. (Mai 2023). *Trauma-informed study design and facilitation in psychedelic research*. The 3rd annual Psychedelics Therapeutics and Drug Development Conference. San Francisco Bay Area, CA, Etats-Unis.
- Garcia-Romeu, A., Griffiths, R. R. et Johnson, M. W. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 7(3), 157–164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>
- Gasser, P. (1996). Die Psycholytische Psychotherapie in der Schweiz von 1988-1993. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*.
- Gasser, P., Kirchner, K. et Passie, T. (2015). LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease : A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(1), 57-68. <https://doi.org/10.1177/0269881114555249>
- Geiger, H. A., Wurst, M. G. et Daniels, R. N. (2018). DARK classics in chemical neuroscience : Psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2438-2447. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00186>
- Ghaemi, S. (2008). Why antidepressants are not antidepressants : STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disorders*, 10(8), 957-968. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00639.x>
- Grassi, L., Spiegel, D. et Riba, M. (2017). Advancing psychosocial care in cancer patients. *F1000Research*, 6, 2083. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11902.1>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P. et Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer : A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>

Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U. et Jesse, R.

(2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences : Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, 218(4), 649-665.

<https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>

Griffiths, R. R., Richards, W. A., Johnson, M. W., McCann, U. D. et Jesse, R. (2008).

Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(6), 621-632.

<https://doi.org/10.1177/0269881108094300>

Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U. et Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion

mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187(3), 268-283.

<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>

Grinspoon, L. et Bakalar, J. B. (1979). *Psychedelic drugs reconsidered*. Basic Books.

Grob, C. S., Bossis, A. P. et Griffiths, R. R. (2022). Use of the classic hallucinogen

psilocybin for treatment of existential distress associated with cancer. Dans J. L. Steel et B. I. Carr (dir.), *Psychological aspects of cancer : A guide to emotional and psychological consequences of cancer, their causes, and their management* (p.

69-89). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-85702-](https://doi.org/10.1007/978-3-030-85702-8_5)

[8_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-85702-8_5)

Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L. et

Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71-78.

<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>

- Grob, C. S., McKenna, D. J., Callaway, J. C., Brito, G. S., Neves, E. S., Oberlaender, G., Saide, O. L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C. T., Strassman, R. J. et Boone, K. B. (1996). Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), 86-94. <https://doi.org/10.1097/00005053-199602000-00004>
- Grof, S., Goodman, L. E., Richards, W. A. et Kurland, A. A. (1973). LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *International Pharmacopsychiatry*, 8(3), 129-144. <https://doi.org/10.1159/000467984>
- Gukasyan, N. (Mai 2023). *Psilocybin-assisted therapy for eating disorders : Clinical considerations and preliminary observations from a pilot study*. The 3rd annual Psychedelics Therapeutics and Drug Development Conference. San Francisco Bay Area, CA, Etats-Unis.
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*, 277, 99-120. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>
- Halpern, J. H., Sherwood, A. R., Passie, T., Blackwell, K. C. et Ruttenber, A. J. (2008). Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 14(8), SR15-22.
- Halpern, J. H., Sherwood, A. R., Hudson, J. I., Yurgelun-Todd, D. et Pope, H. G. (2005). Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biological Psychiatry*, 58(8), 624-631. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.038>
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50-55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>

- Hashimoto, K. (2011). The role of glutamate on the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(7), 1558-1568.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.013>
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., et Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans : A double-blind, placebo-controlled dose–effect study. *Psychopharmacology*, 172(2), 145-156.
<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>
- Hermle, L., Simon, M., Ruchsow, M., et Geppert, M. (2012). Hallucinogen-persisting perception disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(5), 199-205.
<https://doi.org/10.1177/2045125312451270>
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, Th., et Troxler, F. (1959). Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helvetica Chimica Acta*, 42(5), 1557-1572.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19590420518>
- Howland, R. H. (2016). Antidepressant, antipsychotic, and hallucinogen drugs for the treatment of psychiatric disorders : A convergence at the serotonin-2A receptor. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 54(7), 21-24.
<https://doi.org/10.3928/02793695-20160616-09>
- Jaiswal, S., Fontanillas, P., Flannick, J., Manning, A., Grauman, P. V., Mar, B. G., Lindsley, R. C., Mermel, C. H., Burt, N., Chavez, A., Higgins, J. M., Moltchanov, V., Kuo, F. C., Kluk, M. J., Henderson, B., Kinnunen, L., Koistinen, H. A., Ladenvall, C., Getz, G., ... Ebert, B. L. (2014). Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New England Journal of Medicine*, 371(26), 2488-2498.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>

- Johnson, M., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S. et Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, *142*, 143-166.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P. et Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *28*(11), 983-992.
<https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- Johnson, M. W., Richards, W. A. et Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research : Guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *22*(6), 603-620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Julian, L. J. (2011). Measures of anxiety. *Arthritis Care & Research*, *63*(0 11), 10.1002/acr.20561. <https://doi.org/10.1002/acr.20561>
- Kast, E. (1967). Attenuation of anticipation : A therapeutic use of lysergic acid diethylamide. *Psychiatric Quarterly*, *41*(4), 646-657. <https://doi.org/10.1007/BF01575629>
- Kast, E. et Collins, V. J. (1964). Study of lysergic acid diethylamide as an analgesic agent. *Anesthesia and Analgesia*, *43*, 285–291.
- Kissane, D. W., Clarke, D. M. et Street, A. F. (2001). Demoralization syndrome—A relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *Journal of Palliative Care*, *17*(1), 12-21.
- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E. et Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, *78*(8), 572-581. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Lane, A., Terry, P. et Fogarty, G. (2007). *Construct validity of the profile of mood states*.

- Lee, H.-M. et Roth, B. L. (2012). Hallucinogen actions on human brain revealed. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 1820-1821. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121358109>
- Lewis, G., Marston, L., Duffy, L., Freemantle, N., Gilbody, S., Hunter, R., Kendrick, T., Kessler, D., Mangin, D., King, M., Lanham, P., Moore, M., Nazareth, I., Wiles, N., Bacon, F., Bird, M., Brabyn, S., Burns, A., Clarke, C. S., ... Lewis, G. (2021). Maintenance or discontinuation of antidepressants in primary care. *New England Journal of Medicine*, 385(14), 1257-1267. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106356>
- Ljuslin, M. et Schaller, A. (2017). Réémergence de la médecine psychédélique. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy*, 168(03), 61-72. <https://doi.org/10.4414/sanp.2017.00487>
- Ma, Y. (2015). Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect : A systematic meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 20(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.24>
- MacLean, K. A., Johnson, M. W., et Griffiths, R. R. (2011). Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1453-1461. <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>
- Malone, T. C., Mennenga, S. E., Guss, J., Podrebarac, S. K., Owens, L. T., Bossis, A. P., Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Bogenschutz, M. P. et Ross, S. (2018). Individual experiences in four cancer patients following psilocybin-assisted psychotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00256>
- McCulloch, D. E.-W., Grzywacz, M. Z., Madsen, M. K., Jensen, P. S., Ozenne, B., Armand, S., Knudsen, G. M., Fisher, P. M. et Stenbæk, D. S. (2022). Psilocybin-induced

- mystical-type experiences are related to persisting positive effects : A quantitative and qualitative report. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.841648>
- Moore, C. (Mai 2023). *Addressing blinding integrity and expectancy bias in psychedelic trials*. The 3rd annual Psychedelics Therapeutics and Drug Development Conference. San Francisco Bay Area, CA, Etats-Unis.
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K. et Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735-1740.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
- Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., Moran, R. J., Brookes, M. J., Williams, T. M., Errizoe, D., Sessa, B., Papadopoulos, A., Bolstridge, M., Singh, K. D., Feilding, A., Friston, K. J. et Nutt, D. J. (2013). Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *Journal of Neuroscience*, 33(38), 15171-15183.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-13.2013>
- Naranjo, P. (1979). Hallucinogenic plant use and related indigenous belief systems in the Ecuadorian Amazon. *Journal of Ethnopharmacology*, 1(2), 121-145.
[https://doi.org/10.1016/0378-8741\(79\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(79)90003-5)
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355.
<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nutt, D. (2019). Psychedelic drugs—A new era in psychiatry? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(2), 139-147. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>
- Pahnke, W. N. (1963). *Drugs and mysticism : An analysis of the relationship between psychedelic drugs and the mystical consciousness*. Harvard University Press.
- Pahnke, W. N. (1966). Drugs and mysticism. *International Journal of Parapsychology*, 8(2),

295-314.

- Pahnke, W. N. (1969). Psychedelic drugs and mystical experience. *International Psychiatry Clinics*, 5(4), 149-162.
- Passie, T. (2003). A history of the use of psilocybin in psychotherapy. Dans R. Metzner (dir.), *Sacred mushrooms of vision : Teonanácatl* (p.112-138). Park Street Press.
- Passie, T., Seifert, J., Schneider, U. et Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*, 7(4), 357-364.
<https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>
- Penn, A. D., Phelps, J., Rosa, W. E. et Watson, J. (2021). Psychedelic-assisted psychotherapy practices and human caring science : Toward a care-informed model of treatment. *Journal of Humanistic Psychology*, 00221678211011013.
<https://doi.org/10.1177/00221678211011013>
- Penn, E. et Tracy, D. K. (2012). The drugs don't work? Antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(5), 179-188. <https://doi.org/10.1177/2045125312445469>
- Petri, G., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. et Vaccarino, F. (2014). *Homological scaffolds of brain functional networks*.
<https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>
- Pollan, M. (2018). *How to Change Your Mind*. <https://michaelpollan.com/books/how-to-change-your-mind/>
- Ramanaiah, N. V., Franzen, M. et Schill, T. (2010). A psychometric study of the state-trait anxiety inventory. *Journal of Personality Assessment*. 47(5), 531-535.
https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4705_14
- Reuter, K., Scholl, I., Sillem, M., Hasenburg, A. et Härter, M. (2010). Implementation and benefits of psychooncological group interventions in german breast centers : A pilot

study on supportive-expressive group therapy for women with primary breast cancer. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 5(2), 91-96.

<https://doi.org/10.1159/000297739>

Richards, W. A., Rhead, J. C., Dileo, F. B., Yensen, R. et Kurland, A. A. (1977). The peak experience variable in DPT-assisted psychotherapy with cancer patients. *Journal of Psychedelic Drugs*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.1080/02791072.1977.10472020>

Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J. et Carhart-Harris, R. L. (2018).

Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263-269.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>

Ross, S., Agrawal, M., Griffiths, R. R., Grob, C., Berger, A. et Henningfield, J. E. (2022).

Psychedelic-assisted psychotherapy to treat psychiatric and existential distress in life-threatening medical illnesses and palliative care. *Neuropharmacology*, 216, 1-5.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109174>

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T. C., Cohen, B., Mennenga, S. E. et

Belser, A. B. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer : A randomized controlled trial.

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675512>

Rucker, J. J., Jelen, L. A., Flynn, S., Frowde, K. D. et Young, A. H. (2016). Psychedelics in

the treatment of unipolar mood disorders : A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1220-1229. <https://doi.org/10.1177/0269881116679368>

Sewell, R. A., Halpern, J. H. et Pope, H. G. (2006). Response of cluster headache to

psilocybin and LSD. *Neurology*, 66(12), 1920-1922.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219761.05466.43>

- Shelton, R. C. et Hendricks, P. S. (2016). Psilocybin and palliative end-of-life care. *Journal of Psychopharmacology*, 30, 1207-1208. <https://doi.org/10.1177/0269881116675764>
- Siff, S. (2018). R. Gordon Wasson and the publicity campaign to introduce magic mushrooms to mid-century America. *Revue française d'études américaines*, 156(3), 91-104.
- Skarstein, J., Aass, N., Fossa, S. D., Skovlund, E. et Dahl, A. A. (2000). *Anxiety and depression in cancer patients : Relation between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00080-5)
- Smith, J. A., Flower, P. et Larkin, M. (2009), Interpretative Phenomenological Analysis : Theory, method and research. *Qualitative Research in Psychology*, 6(4), 346-347. <https://doi.org/10.1080/14780880903340091>
- Stamets, P. (1996). *Psilocybin Mushrooms of the World : An identification guide*. Paul Stamets. Berkeley, California: Ten Speed Press. 1996. 245pp. ISBN 0 89815 839 7. (Vol. 56). Cambridge University Press. <https://www.cambridge.org/core/journals/edinburgh-journal-of-botany/article/psilocybin-mushrooms-of-the-world-an-identification-guide-paul-stamets-berkeley-california-ten-speed-press-1996-245pp-isbn-0-89815-839-7-2495-paperback/A96E7E016BDE21F944AF6D6A1AC84AD2#>
- Steinhauser, K. E., Fitchett, G., Handzo, G. F., Johnson, K. S., Koenig, H. G., Pargament, K. I., Puchalski, C. M., Sinclair, S., Taylor, E. J. et Balboni, T. A. (2017). State of the science of spirituality and palliative care research part I : Definitions, measurement, and outcomes. *Journal of Pain and Symptom Management*, 54(3), 428-440. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.07.028>

- Studerus, E., Gamma, A. et Vollenweider, F. X. (2010). Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLOS ONE*, 5(8), e12412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>
- Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F. et Vollenweider, F. X. (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans : A pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1434-1452. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>
- Tabuse, H., Kalali, A., Azuma, H., Ozaki, N., Iwata, N., Naitoh, H., Higuchi, T., Kanba, S., Shioe, K., Akechi, T. et Furukawa, T. A. (2007). The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. *Psychiatry Research*, 153(1), 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.07.004>
- Tagliazucchi, E., Roseman, L., Kaelen, M., Orban, C., Muthukumaraswamy, S. D., Murphy, K., Laufs, H., Leech, R., McGonigle, J., Crossley, N., Bullmore, E., Williams, T., Bolstridge, M., Feilding, A., Nutt, D. J. et Carhart-Harris, R. (2016). Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Current Biology: CB*, 26(8), 1043-1050. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>
- Thornton, P. (2022, décembre). *Escitalopram*. Drugs.com. Know more. Be sure. <https://www.drugs.com/escitalopram.html>
- Tófoli, L. F. et de Araujo, D. B. (2016). Chapter seven - treating addiction : Perspectives from EEG and imaging studies on psychedelics. Dans N. M. Zahr et E. T. Peterson (dir.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 129, p. 157-185). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.06.005>
- Vargas, A. S., Luís, Â., Barroso, M., Gallardo, E. et Pereira, L. (2020). Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening

- diseases : A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Biomedicines*, 8(9), E331. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090331>
- Vollenweider, F. X. et Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs : Implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), Art. 9. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>
- Watts, A. (1970). Psychedelics and religious experience. Dans : B. Aaronson, H. Osmond (dir.) *Psychedelics: The uses and implications of hallucinogenic drugs*. Anchor Books.
- Wooley, J. (Mai 2023). *Disruptive trial design to meet the psychedelic challenge : From active placebos to anesthesia*. The 3rd annual Psychedelics Therapeutics and Drug Development Conference. San Francisco Bay Area, CA, Etats-Unis.
- Yu, E.-S., Shim, E. J., Kim, H. K., Hahm, B.-J., Park, J.-H. et Kim, J.-H. (2012). Development of guidelines for distress management in Korean cancer patients. *Psycho-Oncology*, 21(5), 541-549.
- Zigmond, A. S. et Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Annexe A

Tableau I : recherches et usages thérapeutiques de la psilocybine

Traitement	Auteurs et date	Plan de l'étude (N, dose)	Résultats
Troubles obsessionnels-compulsifs (TOC)	Moreno et al., 2006	Essai pilote en double aveugle, N = 9 4 doses de psilocybine allant de 25mg/kg à 300mg/kg	Réduction moyenne Y-BOCS : 9.3 points après la 1 ^{ère} session, 13.8 points après la 2 ^{ème} session. Effet principal significatif du temps sur le lambda de Wilks (F = 9.86, ddl = 3.3 ; p = 0.046) Aucun effet significatif de la dose (F = 2.25, ddl = 3.3 ; p = 0.261) ou de l'interaction entre le temps et la dose (F = 0.923, ddl = 9.45 ; p = 0.515).
Dépression majeure	Carhart-Harris et al., 2021	Étude randomisée en double aveugle, avec placebo N = 59 1 ^{er} groupe : 2 doses de 25mg de psilocybine puis placebo 2 ^e groupe : 2 doses de 1mg de psilocybine puis escitalopram	QIDS-SR-16 à la semaine 6 : -8,0±1,0 dans le groupe psilocybine et de -6.0±1.0 dans le groupe escitalopram (différence de -2.0 ; IC 95 %, -5.0 à 0.9 ; p = 0.17). Réponse au QIDS-SR-16 chez 70 % groupe psilocybine et 48 % groupe escitalopram, différence entre les groupes de 22 points de pourcentage (IC à 95 %, -3 à 48) → absence de différence significative. Rémission du QIDS-SR-16 chez 57 % groupe psilocybine et chez 28 % groupe escitalopram, pour une différence de groupe de 28,1 points de pourcentage (IC 95 %, 2.3 à 53.8).
Dépression résistante au traitement	Carhart-Harris et al., 2016	Étude randomisée en double aveugle N = 12 1 ^{ère} dose de 10mg/70kg et 2 ^{ème} de 25g/70kg de psilocybine	QIDS-SR16 : à une semaine (-11.8, IC 95 %, -9.15 à -14.35, p = 0.002, Hedges' g = 3.1) et trois mois après (-9.2, IC 95 %, -5.69 à -12.71, p = 0.003, Hedges' g = 2) l'administration de la dose élevée. BDI : à une semaine (-25.0, IC 95 %, -20.1 à -29.9, p = 0.002, Hedges' g = 2.7) et à 3 mois après le traitement (-18.5, IC 95 %, -11.8 à -25.2, p = 0.002, Hedges' g = 2.0)

Carhart-Harris et al.,
2018

Follow-up à six mois

N = 20
1^{ère} dose de 10mg suivie de 25mg de
psilocybine

STAI-T : à une semaine (-29.5, IC 95 %, -22.03 à -36.97, $p = 0.002$, Hedges' $g = 2.7$) et à 3 mois après le traitement (-15.30, IC 95 %, -7.77 à -22.83, $p = 0.004$, Hedges' $g = 1.4$)

SHAPS : à une semaine (-6.1, IC 95 %, -4.46 à -7.74, $p = 0.002$, Hedges' $g = 1.9$) et à 3 mois après le traitement (-4.7, IC 95 %, -3.29 à -6.11, $p = 0.002$, Hedges' $g = 1.3$)

HAM-D : à une semaine après le traitement (-14.0, IC 95 %, -9.6 à -18.4, $p = 0.003$, Hedges' $g = 2.4$)

MADRS : à une semaine après le traitement (-23.3, IC 95 %, -17.1 à -29.5, $p = 0.002$, Hedges' $g = 2.7$)

GAF : à une semaine après le traitement (27.3, IC 95 %, 18.0 à -36.6, $p = 0.003$, Hedges' $g = 2.4$)

QIDS-SR16 : taille d'effet maximale à 5 semaines (- 9.2, IC 95% = 1.,8 à 6.6, $t = 7,2$, $p < 0.001$, d de Cohen = 2.3)

BDI : à une semaine (- 22.7, IC 95 % = - 17.6 à - 27.8, $p < 0.001$, d de Cohen = 2.5), 3 mois (- 15.3, IC 95 % = - 8.7 à - 21.9, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.4) et 6 mois après le traitement (-14.9, IC 95 % = - 8.7 à - 21.1, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.4).

STAI-T : à une semaine (- 23.8, IC 95% = - 16.5 à - 31.1, $p < 0.001$, d de Cohen = 2.2), 3 mois (- 12.2, IC 95% = - 6.1 à - 18.3, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.2) et 6 mois après le traitement (- 14.8, IC 95% = - 8.1 à - 21.6, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.5).

SHAPS : à une semaine (- 4.6, IC 95% = -2.6 à 6.6, $p < 0.001$, d de Cohen = 1.3) et 3 mois après le traitement (- 3.3, 95% IC = - 1.1 à - 5.5, $p = 0.005$, d de Cohen = 0.8).

HAM-D : à une semaine après le traitement (- 14.8, IC 95 % = - 11.00 à - 18.6, $p < 0,001$, d de Cohen = 2.3).

GAF : à une semaine après le traitement (25.3, IC 95 % = 17.1 à 33.5, $p < 0,001$, d de Cohen = 1.9).

Coefficient de corrélation QIDS-SR16 et HAMD-D : $r = 0,61$, $p < 0,001$

Coefficient de corrélation QIDS-SR16 et BDI à une semaine : $r = 0,81$, $p < 0.001$

Dépendance à l'alcool	Bogenschutz et al., 2015	Groupe à un un seul groupe ouvert $N = 10$ Entre 0.3mg/kg et 0.4mg/kg de psilocybine par voie orale, une à deux fois, accompagnée de la thérapie <i>Motivational Enhanced</i>	L'intensité des effets à la première séance de psilocybine (à la semaine 4) a fortement prédit un changement dans la consommation d'alcool au cours des semaines 5 à 8 ($r = 0.76$ à $r = 0.89$) et a également prédit une diminution de l'envie et une augmentation de l'auto-efficacité de l'abstinence au cours de la semaine 5. En effet, le pourcentage de jours à forte consommation d'alcool a diminué au cours des semaines 5 à 12 par rapport à la base (différence moyenne (ET) = 26.0 (22.4), IC 95% = 8.7 à 43.2, $t(8) = 3.477$, $p = 0.008$), et a également diminué par rapport aux semaines 1 à 4 (différence moyenne (ET) = 18.2 (20.0), IC 95 % = 2.8 à 33.5, $t(8) = 2.723$, $p = 0.026$). Le pourcentage de jours de consommation d'alcool a également diminué au cours des semaines 5 à 12 par rapport à la situation de référence (différence moyenne (ET) = 27.2 (23.7), IC 95 % = 9.0 à 45.4, $t(8) = 3.449$, $p = 0.009$) et par rapport aux semaines 1 à 4 (différence moyenne (ET) = 21.9 (21.8), IC 95 % = 5.1 à 38.6, $t(8) = 3.010$, $p = 0.017$)
Dépendance au tabac	Johnson et al., 2014	Groupe à un seul groupe ouvert $N = 15$ Doses orales modérée (20mg/kg) et dose élevée (30mg/kg) de psilocybine combinée avec de la TCC	80 % abstinence de prévalence ponctuelle de 7 jours lors du suivi à 6 mois, comparé aux 17,2% par l'approche TCC seule. Réductions significatives du tabagisme quotidien autodéclaré entre l'admission et le suivi après 6 mois (TLFB ; $t(14) = 11.1$, $p < 0.001$). Différences significatives dans les domaines suivants : Confiance en l'auto-efficacité de l'abstinence tabagique : $F(2,34) = 24.9$, $p < 0.001$. Tentation à l'auto-efficacité en matière d'abstinence tabagique : $F(3,43) = 18.5$, $p < 0.001$. Envie de fumer : $F(3,39) = 12.7$, $p < 0.001$. Échelle de sevrage tabagique de Wisconsin : $F(4,46) = 4.0$, $p = 0.009$.
Algie vasculaire de la face (AVF)	Sewell et al., 2006	Etude rétrospective observationnelle $N = 53$	80% des patients utilisant la psilocybine ou le LSD constatent une efficacité pour terminer une crise, et plus de 50% rapportent une interruption du cycle des attaques. Plus de 90% des utilisateurs

Patients ayant utilisé du LSD ou de la psilocybine afin de traiter leur condition médicale.

remarquent une extension de la période de rémission lors de prise prophylactique, même à dose subpsychédélique

Annexe B

Tableau II : recension des études sélectionnées dans le cadre de ce mémoire

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
Grob et al., 2011	12 (35-58), 91.6%	Double-aveugle essai randomisé contrôlé	Trouble de stress aigu, trouble anxieux généralisé, trouble anxieux dû au cancer ou trouble de l'adaptation avec anxiété selon les critères du DSM-IV, ainsi qu'un diagnostic de cancer à un stade avancé.	0.20mg/kg de psilocybine et 250mg niacine par voie orale	ANOVA à 1 facteur, ANOVA à 2 facteurs, Test-t	Élévation de la FC (interaction psilocybine-temps : $F_{7,70} = 2,40, p = .03$), de la PA systolique ($F_{1,11} = 25,39, p = .001$) et de la PA diastolique ($F_{1,11} = 5,94, p = .03$) par rapport. Élévation de la FC a atteint son maximum 2h après administration de psilocybine, avec un effet moyen (SEM) de 81,5 (5,8) battements/min,	STAI : Pas de changement significatif de I_j à 2 semaines après la psilocybine, mais diminution substantielle non-significative observée pour le STAI-S 6h après la psilocybine. Diminution soutenue du STAI-T observée pour l'ensemble du suivi de 6 mois, atteignant une significativité à 1 mois ($t_{11} = 4,36, p = .001$) et à 3 mois ($t_{10} = 2,55, p = .03$) après la 2 ^{ème} session de traitement. BDI : Interaction globale de la psilocybine et du jour qui approchait mais pas une signification statistique ($F_{1,11} = 3,75, p = 0,08$). Scores du BDI ont diminué de près de 30 % de la 1 ^{ère} session à 1 mois après la 2 ^{ème} session de traitement ($t_{11} = -2,17, p = 0,05$), une différence qui a été maintenue et est devenue	Très petite taille de l'échantillon et peu d'informations sur les participants (origine ethnique, niveau d'éducation et expérience antérieure avec des hallucinogènes ou non). Presque toujours perceptible pour les sujets ainsi que pour les investigateurs s'il s'agissait de la psilocybine ou du placebo.

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
						<p>ce qui était statistiquement significatif ($F_{1,11} = 11,31, p < .007$) comparé à 70,4 (4,3) battements/min avec le placebo.</p> <p>Aucun d'effet secondaire important cliniquement significatif, pas d'anxiété sévère ni de « <i>bad trip</i> ».</p>	<p>significative à 6 mois ($t_7 = 2,71, p = 0,03$).</p> <p>Pas de changement notable entre 1j avant l'administration du placebo et 2 semaines après, mais c'est le cas avec la psilocybine, les scores moyens passant de 16.1 (3.6) à 10.0 (2.7)</p> <p>POMS : Contrairement à la condition avec placebo, une tendance à une réduction de la tonalité négative de l'humeur a été observée à partir d'1j avant la psilocybine et 2 semaines après (interaction médicament-temps : $F_{3,33} = 2,71, p = 0,06$)</p> <p>L'élévation des scores 1j avant la psilocybine est indépendante du fait que les sujets aient été traités d'abord avec le placebo ou la psilocybine (pas d'interaction entre l'ordre de traitement et le médicament).</p> <p>5D-ASC : Différence marquée entre les conditions placebo et psilocybine. Cette dernière a affecté les éléments suivants : illimitabilité océanique ($F_{1,11} = 33.12, p < 0.001$), restructuration visionnaire ($F_{1,11} = 18.95, p = 0.001$),</p>	<p>Variabilité de l'étendue des contacts avec les sujets après le traitement, selon leurs besoins.</p>

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
							dissolution anxieuse de l'ego (F1,11 = 4.91, $p = 0.049$) et altérations auditives (F1,11 = 5.93, $p = 0.03$).	
Griffiths et al., 2016	51 ($M = 56,3$), 49%	Essai randomisé double aveugle	Cancer en phase terminale, anxiété et dépression associées à celui-ci	22mg/70kg et 1mg/70kg de psilocybine	T-test, Chi-test, ANOVA de Friedman, Corrélations de Pearson	Mesures cardiovasculaires : augmentation significative de la PA systolique (mm Hg) : 142,20 (2,45) (dose faible) et 155,26 (2,87) (dose élevée) ; de la PA diastolique (mm Hg) 82,90 (1,35) (dose faible) et 89,68 (1,21) (dose élevée) ; et de la FC (battements par minute) 78,86 (2,17) (dose faible) et 84,06 (2,36) (dose élevée). Pas d'effets secondaires importants.	GRIM-HAMD-17 : À 5 semaines : 92% des patients ayant pris une dose forte ont montré une réponse cliniquement significative contre 32% de ceux faisant partie du groupe avec la dose faible. À 6 mois : 79% des participants avec dose élevée montraient toujours une réponse cliniquement significative. Les différences entre la <i>baseline</i> et le niveau à 6 mois étaient significatives. Dose faible : 6.95 (1.24), $p < 0.001$ Dose élevée : 6.23(1.30), $p < 0.001$ HAM-A : À 5 semaines : 76% des patients ayant pris une dose forte ont montré une réponse cliniquement significative contre 24% de ceux faisant partie du groupe avec la dose faible. À 6 mois : 83% des participants avec dose élevée montraient toujours une réponse cliniquement significative.	L'échantillon relativement petit, très instruit et majoritairement blanc, limitant la généralité des conclusions. Une certaine activité pharmacologique de la dose faible (1 mg/70 kg) ne peut être totalement exclue. Il aurait été préférable d'utiliser une dose encore plus faible de psilocybine (par exemple 0,01 mg/70 kg). Les participants ont été assignés à la condition alternative après seulement 5

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
							<p>Les différences entre la <i>baseline</i> et le niveau à 6 mois étaient significatives. Dose faible : 7.95 (1.19), $p < 0.001$ Dose élevée : 7.04 (1.17), $p < 0.001$ Pour les mesures de la dépression et de l'anxiété évaluées par le clinicien, le taux global de réponse clinique à 6 mois était respectivement de 78 % et 83 % et le taux global de rémission des symptômes était de 65 % et 57 %.</p> <p>Sur 20 mesures de résultats primaires auto-évalués, 18 avaient une corrélation significative ($p < 0.05$) avec l'expérience mystique. Les valeurs p individuelles rapportées que pour 4 d'entre elles, jugées hautement significatives ($p < 0.0001$). Réduction des symptômes indiquée par des corrélations négatives dans les instruments de mesure de la dépression et/ou de l'anxiété suivants : HAM-A : $r = -0.59$, $p < 0.001$ GRID-HAMD : $r = -0.41$ HADS T : $r = -0.41$ BSI : $r = -0.38$ HADS D : $r = -0.36$, $p < 0.001$</p>	<p>semaines, rendant l'évaluation en double aveugle de l'efficacité de la dose élevée de psilocybine sur la base de comparaisons entre les groupes après 5 semaines impossible.</p> <p>Documentation des augmentations durables des changements positifs dans les attitudes et l'humeur à la fois sur le <i>Participant-rated Persisting Effects Questionnaire</i> et sur le <i>Community Observer Questionnaire</i> (Griffiths et al., 2006, 2011), bien qu'aucune de ces mesures n'a été</p>

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
							POMS T : $r = - 0.35$ HADS A : $r = - 0.34$ STAI T/S : $r = - 0.31$ BDI : $r = - 0.30$	validée de manière indépendante. L'inclusion des évaluations en aveugle des cliniciens renforcerait encore l'étude.
Ross et al., 2016	29 ($M = 56,3$), 62,1%	Essai randomisé double aveugle	Cancer et trouble de stress aigu, trouble anxieux généralisé, trouble anxieux dû au cancer ou trouble de l'adaptation avec anxiété.	0.30mg/kg de psilocybine et 250 mg de niacine par voie orale	ANOVA à 1 facteur, ANOVA à mesures répétées, Test-T, Chi-test	Contrairement au placebo, la psilocybine a produit des différences statistiquement significatives sur la FC, la PA systolique et la PA diastolique. Les PA systolique et diastolique moyennes maximales étaient de 142/83 (180 min après l'administration), tandis que la FC moyenne maximale pour ce groupe était de 71	BDI : $F_{1,26} = 1.88, p = 0.18$ HADS A : $F_{1,26} = 2.59, p = 0.12$ HADS D : $F_{1,26} = 0.90, p = 0.35$ HADS T : $F_{1,26} = 2.63, p = 0.12$ STAI S : $F_{1,26} = 1.10, p = 0.30$ STAI T : $F_{1,26} = 0.58, p = 0.45$ 7 semaines après la 1 ^{ère} dose, 83% des participants du 1 ^{er} groupe psilocybine (contre 14% dans le 1 ^{er} groupe niacine) répondaient aux critères de réponse antidépressive (avec le BDI) et 58% de réponse anxiolytique en utilisant le HADS A (contre 14% dans le groupe niacine). À 6,5 mois : les taux de réponse antidépressive ou anxiolytique étaient d'environ 60 à 80 %. À 6.5 mois : HADS A : 2.81 (0.95), $p < 0.001$ HADS D : 1.75 (0.73), $p < 0.001$ HADS T : 4.38 (1.35), $p < 0.001$	Petite taille de l'échantillon et peu de diversité dans celui-ci. L'utilisation du plan <i>crossover</i> limite l'interprétation des bénéfices cliniques après le croisement. Bien qu'un groupe contrôle soit utilisé, de par les propriétés particulières de la psilocybine, la condition aveugle

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
						(300 min après l'administration. Pas d'effets secondaires importants.	STAI-S : 29.84 (2.58), $p < 0.001$ STAI-T : 28.23 (2.75), $p < 0.001$ BDI : 5.09 (1.54), $p < 0.001$ Corrélation significative entre l'expérience mystique et 4 des 6 mesures de résultats primaires : HADS T : $r = 0.39$, $p = 0.04$ BDI : $r = 0.49$, $p = 0.01$ STAI S : $r = 0.42$, $p = 0.03$ STAI T : $r = 0.39$, $p = 0.04$	est limitée dans son efficacité.
Belser et al., 2017	13 ($M = 50$), 46%	Groupe à un seul groupe ouvert	Cancer et trouble de stress aigu, trouble anxieux généralisé, trouble anxieux dû au cancer ou trouble de l'adaptation avec anxiété.	0.30mg/kg de psilocybine et 250mg de niacine par voie orale	Entretiens semi-structurés analysés à l'aide de l'analyse phénoménologique interprétative (IPA)	Pas d'effets secondaires importants.	Thèmes généraux (12 à 13 des cas) : intégration relationnelle, gamme émotionnelle, rôle de la musique comme vecteur d'expérience, phénomènes visuels significatifs, leçons de sagesse, révision des priorités de la vie et désir de répéter l'expérience de la psilocybine. Thèmes typiques (7 à 11 des cas) : sentiments exaltés de joie, de félicité et d'amour ; incarnation ; ineffabilité ; altérations de l'identité ; passage d'un sentiment de séparation à un sentiment d'interconnexion ; expériences de détresse psychologique passagère ; apparition	Très petite taille de l'échantillon et peu de diversité dans celui-ci. Pas d'utilisation d'échelles de mesure standardisées et validées, rendant la réplification impossible. Un seul groupe ouvert donc pas

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
							<p>d'êtres chers en tant qu'esprits guides ; et partage de l'expérience avec des êtres chers après le traitement.</p> <p>Thèmes différents (1 à 6 des cas) : changements durables du sentiment d'identité, expériences de synesthésie, catharsis d'émotions fortes, amélioration des relations après le traitement, "lâcher-prise", le pardon et difficulté à intégrer l'expérience.</p>	<p>contrôlé par groupe contrôle.</p> <p>Concentration uniquement sur les séances de dosage et non sur les séances de psychothérapie préparatoire et d'intégration qui ont pourtant leur importance.</p> <p>Le moment de l'entretien pose problème. Une semaine après la 2^e session donne peu de temps pour examiner les impacts durables mais permet d'avoir au moins une séance de psychothérapie pour consolider la mémoire. Un an après permet d'apprécier les</p>

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
								impacts durables mais les souvenirs risquent d'être obscurcis par le temps. Réduction de 50 % de la taille de l'échantillon original au moment du suivi à long terme.
Agin-Liebes et al., 2020	15 (<i>M</i> = 53), 60%	Suivi à long-terme après essai randomisé contrôlé, 3.2 ans (1 ^{er} point de suivi) et 4.5 ans (2 ^e point de suivi) après l'étude de Ross et al. (2016).	Cancer et trouble de stress aigu, trouble anxieux généralisé, trouble anxieux dû au cancer ou trouble de l'adaptation avec anxiété.	0.30mg/kg de psilocybine et 250mg de niacine par voie orale	ANOVA à mesures répétées, Test-t, Corrélations de Spearman	Pas d'effets secondaires importants.	Réductions soutenues au 1 ^{er} point de suivi à long terme depuis le dernier point (6.5 mois) de l'étude de Ross et al. (2016) sur toutes les mesures primaires, sauf le HADS-A et le STAI-T. Réductions statistiquement significatives sur toutes les mesures primaires mesurant l'anxiété et la dépression par rapport à la baseline à 6.5 mois (<i>d</i> de Cohen = 1,90, intervalle 1,27-2,67), à 3.2 ans (<i>d</i> de Cohen = 1,30, intervalle 0,93-1,97) et à 4.5 ans (<i>d</i> de Cohen = 1,41, intervalle 0,86-1,89). À 3.2 ans et 4.5 ans :	Très petite taille de l'échantillon et peu de diversité dans celui-ci. Difficile d'attribuer les améliorations directement à la psychothérapie assistée par la psilocybine. Il se peut que les patients aient vécu une diminution naturelle ou spontanée de leur détresse qui soit

Auteurs et date	N, âge, genre féminin (%)	Plan	Diagnostic	Dose	Analyses statistiques	Mesures physiques	Mesures psychologiques	Limites
							HADS A : 5.50 (0.93), $p < 0.001$; 4.99 (0.98), $p < 0.001$ HADS D : 2.25 (0.71), $p < 0.001$; 2.30 (0.75), $p < 0.01$ HADS T : 7.13 (1.32), $p < 0.001$; 7.34 (1.39), $p < 0.001$ STAI-S : 33.00 (2.51), $p < 0.01$; 34.41 (2.67), $p < 0.05$ STAI-T : 3.84 (2.85), $p < 0.05$; 35.78 (3.02), $p < 0.01$ BDI : 7.75 (1.49), $p < 0.01$; 5.45 (1.59), $p < 0.001$	due au fait qu'ils entrent en rémission ou bien qu'ils atteignent le seuil de survie au cancer de 5 ans. Réduction de 50 % de la taille de l'échantillon original au moment du suivi à long terme.

FC = fréquence cardiaque

PA = pression artérielle

