

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

L'intérêt clinique de la psilocybine en psychiatrie dans le traitement de la dépression résistante.

Auteur : Oumnih Meriem
Promoteur : Professeur De Timary Philippe
Année académique 2022-2023
Master en Sciences Pharmaceutiques, à finalité spécialisée

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier vivement toutes les personnes qui m'ont soutenue dans l'élaboration de ce travail :

Tout particulièrement mon promoteur, Docteur De Timary Philippe, pour son soutien et son écoute, sa bienveillance et sa patience à mon égard. Je le remercie également d'avoir déployé tout son professionnalisme toutes les fois où j'en ai eu besoin.

À mes parents pour m'avoir apporté tout leur soutien le long de mon parcours. Ils ont fait preuve d'une telle bienveillance et d'une telle patience que je ne saurais assez les remercier.

À tous mes amis pour avoir su me donner de l'écoute lors de mes moments de doute et de remise en question.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	Hormone adrénocorticotrope
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ATC	Antidépresseurs tricycliques
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CRF	Corticotropin Releasing Factor
CYP450	Cytochrome P450
DMN	Le réseau en mode par défaut (Default Mode Network)
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
EN	Executive network
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HPA	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IMAO	Inhibiteurs de monoamines oxydases
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
LSD	Diéthyllysergamide ou acide lysergique
MAO	Monoamine oxydase
MDMA	Méthylènedioxyméthamphétamine
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MGH ATRQ	Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire
Mpfc	Medial Prefrontal Cortex
NET	Transporteur de la norépinéphrine
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd ratio
PKA	Protéine Kinase A
PubMed	Publisher Medline
SERT	Transporteur de la sérotonine

SN	Saliency Network
SPF	Service public fédéral
TRD	Treatment-Resistant Depression
TCA	Antidépresseurs tricycliques
TUA	Trouble de l'usage de l'alcool
UGT	UDPglucuronosyltransférase
4-HIAA	Acide 4-hydroxyindole-3-acétique
4-HTP	4-hydroxytryptophol
5-HT	5-hydroxytryptamine

Table des matières

1. Le trouble dépressif	11
1.1. Définition.....	11
1.2. Epidémiologie.....	11
1.3. Mécanismes physiopathologiques	11
1.3.1. Altération des neurotransmissions.....	12
1.3.2. Modification de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	13
1.3.3. Inflammation.....	14
1.3.4. Réduction de la neurogenèse et de la neuroplasticité	14
1.3.5. Circuit neuronal de la dépression.....	15
1.4. Facteurs de risque et de protection	16
1.4.1. Facteurs de risque.....	16
1.4.2. Facteurs de protection	16
1.5. Prise en charge : traitements pharmacologiques et non pharmacologiques	16
1.5.1. Traitements pharmacologiques.....	17
1.5.2. Traitements non pharmacologiques.....	19
2. Les composés hallucinogènes	19
2.1. Généralités.....	19
2.2. Contexte historique.....	20
2.3. Structure chimique de la psilocybine.....	20
2.4. Indications	21
2.5. Pharmacodynamie.....	21
2.6. Pharmacocinétique	23
2.6.1. Absorption	23
2.6.2. Distribution	23
2.6.3. Métabolisme	24
2.6.4. Excrétion.....	24
2.7. Posologies	25
3. Effets de la psilocybine et de la psilocine sur le comportement animal.....	25
4. Toxicité de la psilocybine.....	25
4.1. Généralités.....	25
4.2. Contre-indications.....	26
4.3. Effets secondaires.....	26
4.4. Surdosage.....	26
4.5. Syndrome post-hallucinatoire persistant.....	26
5. Intérêt clinique de la psilocybine dans le traitement de la dépression	27

6.	Résultats.....	27
6.1.	Étude clinique de G.M. Goodwin et coll. (2022) (Goodwin, Aaronson et coll. 2022) 27	
6.1.1.	Méthode	27
6.1.2.	Résultats	29
6.1.3.	Discussion	32
6.1.4.	Conclusion.....	33
6.2.	Étude clinique de Richard E. Daws et coll. (2022) (Daws, Timmermann et coll. 2022) 33	
6.2.1.	Méthode	33
6.2.2.	Résultats	37
6.2.3.	Discussion	40
6.2.4.	Conclusion.....	41
6.3.	Étude clinique de Joséphine Marschall et coll. (2022) (Marschall, Fejer et coll. 2022) 42	
6.3.1.	Méthode	42
6.3.2.	Résultats	44
6.3.3.	Discussion	47
6.3.4.	Conclusion.....	48
7.	Discussion	48
8.	Conclusion	50
9.	Démarche de la recherche bibliographique	51
10.	Bibliographie.....	52

1. Le trouble dépressif

1.1. Définition

La dépression est définie comme un trouble de l'humeur. C'est une maladie curable. Il s'agit d'une pathologie qui se caractérise, selon le DSM-5, par la présence, durant deux semaines ou plus, d'au moins cinq symptômes parmi les suivants : une humeur dépressive présente au quotidien, une anhédonie, un trouble de l'appétit accompagné d'une perte ou d'un gain de poids, une perturbation du cycle de sommeil, des troubles psychomoteurs, un état de fatigue, une perte d'estime de soi, des problèmes de concentration, des idées suicidaires. De plus, il faut, au minimum, que l'un des symptômes soit une humeur dépressive au quotidien ou une anhédonie (HAS, 2014).

1.2. Epidémiologie

Chaque année, plus de 700 000 personnes se suicident. Selon l'OMS, 5% de la population mondiale souffrirait de dépression. Celle-ci concerne surtout les femmes. Il s'agit d'une cause majeure d'incapacité. En effet, la dépression peut être responsable de difficultés au niveau de la vie professionnelle et/ou de la vie privée du patient (OMS, 2021). Notons que depuis la pandémie du COVID-19, nous avons observé une augmentation de l'incidence de cette maladie mentale (Daws, Timmermann et coll. 2022).

1.3. Mécanismes physiopathologiques

Actuellement, la physiopathologie de la dépression est mal connue. La dépression est une maladie complexe ayant une composante sociale, psychique ainsi que biologique (OMS, 2021). Il existe, en effet, différents phénotypes pour la dépression avec une physiopathologie différente (Dean and Keshavan 2017).

Les causes génétiques n'expliquent pas, à elles-seules, la dépression. Plusieurs facteurs y contribuent et sont en corrélation les uns avec les autres (*figure 1*) (Beck 2008).

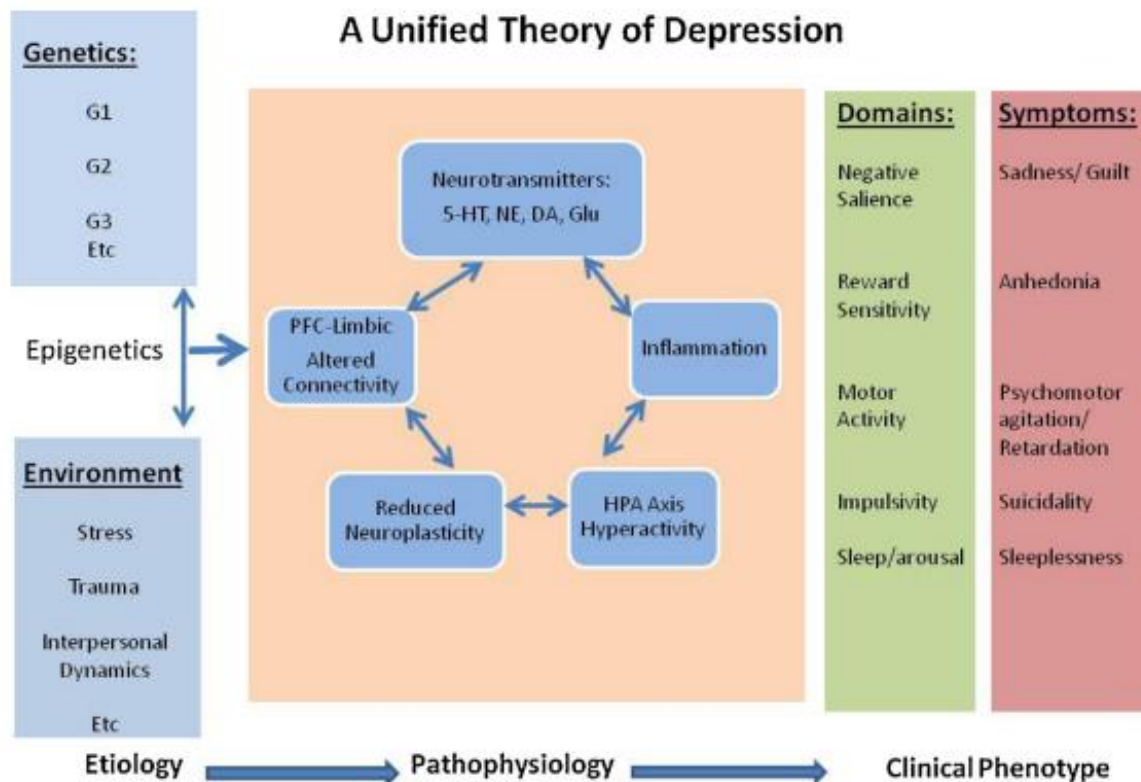


Figure 1 - Mécanismes physiopathologiques de la dépression (Dean and Keshavan 2017)

1.3.1. Altération des neurotransmissions

Les transmissions sérotoninergique, noradrénergique, dopaminergique et glutamatergique peuvent être altérées en situation de dépression. Ces neurotransmissions sont reliées entre elles. Les patients souffrants de dépression présentent dans certains cas moins de métabolites de la sérotonine (Dean and Keshavan 2017). Certaines classes d'antidépresseurs diminuent la densité des autorécepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques ce qui mène à une libération plus élevée de 5-HT au niveau de la synapse (Dean and Keshavan 2017).

Le manque de sérotonine n'explique pas, à elle seule, la dépression. Néanmoins, l'efficacité des antidépresseurs est, entre-autres, due à une augmentation du taux de sérotonine dans la fente synaptique (Dean and Keshavan 2017).

Également, la dépression peut avoir une composante génétique. Deux polymorphismes en sont l'exemple (Dean and Keshavan 2017) :

- Le gène SLC6A4, au niveau de la région 5-HTTLPR, codant pour le transporteur de la sérotonine (Caspi, Hariri et coll. 2010). Toutes les études ne se rejoignent pas sur ce point (Fabbri, Marsano et coll. 2013). Néanmoins, de nombreuses études ont relevé que

les patients ayant le génotype s/s sont plus sensibles au stress et leur réactivité de l'amygdale est augmentée (Dean and Keshavan 2017).

- L'autorécepteur 5-HT_{1A} peut avoir une expression diminuée due au variant G (-1019). Ce dernier se situe dans la région promotrice de Htr1A (Dean and Keshavan 2017).

Le stress chronique pourrait être à l'origine d'une perturbation du système noradrénergique :

- En augmentant l'activité de la tyrosine hydroxylase, le stress mène à une augmentation de la synthèse de noradrénaline au niveau du locus coeruleus (Dean and Keshavan 2017).
- Suite au stress, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus libère le CRF de façon excessive qui va stimuler, à son tour, la libération d'ACTH au niveau de l'hypophyse (figure 2). L'ACTH déclenche finalement la libération de la noradrénaline et du cortisol responsables d'une neurotoxicité via la libération de cytokines notamment (Dean and Keshavan 2017).

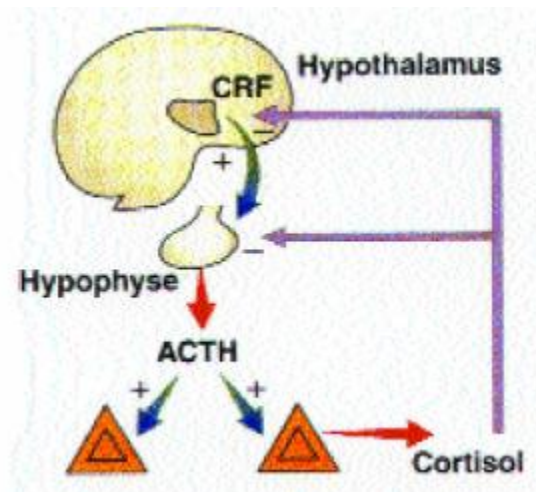


Figure 2 - Axe hypothalamo-hypophysaire (Revue médicale suisse)

Une altération de la transmission dopaminergique au niveau de la voie de la récompense et de la motivation explique l'anhédonie des patients souffrant de dépression. Le trouble dépressif est donc en partie lié à une altération du fonctionnement du système mésolimbique (Dean and Keshavan 2017).

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA et a un effet antidépresseur après quelques heures selon certaines études cliniques. Nous comprenons par-là que le système glutamatergique est également impliqué dans les mécanismes de la dépression. Ce système est en lien étroit avec la neuroplasticité du cerveau (Dean and Keshavan 2017).

1.3.2. Modification de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

La modification de l'activation de l'axe HPA participe à une inflammation, au stress chronique et à la perte de plasticité neuronale (Dean and Keshavan 2017).

- Les glucocorticoïdes altèrent l'activité au niveau de trois régions cérébrales : le cortex préfrontal médian, l'hippocampe et l'amygdale. Ceux-ci sont impliqués respectivement dans les troubles de l'apprentissage, de la mémoire et des émotions. Les interconnexions neuronales pyramidales sont réduites et le nombre d'interneurones GABA est augmenté (Dean and Keshavan 2017).
- À côté de cela, la réponse au stress est augmentée pour diverses raisons. En effet, un stress chronique sera responsable d'une réduction, sur le long cours, de la connexion entre l'amygdale et le mPFC ce qui est, à son tour, responsable d'une augmentation de l'excitabilité de l'amygdale et donc de la réponse au stress (Dean and Keshavan 2017).
- Un stress chronique est responsable d'un basculement d'une mémoire fonctionnelle à un apprentissage de type adaptatif. En effet, suite à l'action des glucocorticoïdes sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes, l'amygdale est découplée de l'hippocampe pour établir de fortes connexions avec le striatum. Lorsque ce passage a lieu de façon inadéquate, le patient risque d'éprouver, par ce mécanisme et à long terme, un manque d'intérêt pour les stimuli extérieurs (Schwabe, Tegenthoff et coll. 2013).

1.3.3. Inflammation

Les marqueurs inflammatoires (IL-1b, IL-2, IL-6, TNF-alpha, CRP et PGE2) sont augmentés en cas de dépression (Felger and Lotrich 2013). En effet, le stress est responsable d'une augmentation des cytokines inflammatoires.

En outre, l'inflammation peut être la cause d'une dépression. Nous remarquons que les patients ayant des maladies inflammatoires sont plus vulnérables d'où l'intérêt de l'usage des anti-inflammatoires (Pasco, Nicholson et coll. 2010).

1.3.4. Réduction de la neurogenèse et de la neuroplasticité

Le BDNF est un facteur neurotrophique jouant un rôle clé dans la plasticité du cerveau. La concentration sérique de ce facteur est plus faible chez les patients dépressifs. Le rôle du BDNF est montré dans des expériences animales : des rats knock-out pour le BDNF développent un comportement de type dépressif (Taliaz, Stall et coll. 2010).

Il a été démontré, chez des rats, que les antidépresseurs, en particulier la fluoxétine, augmentent la neurogenèse et ce, via l'expression de l'ARNm du facteur neurotrophique BDNF, dans trois

régions du cerveau : l'hippocampe, l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens (Molteni, Calabrese et coll. 2006).

1.3.5. Circuit neuronal de la dépression

Des études de neuro-imagerie ont comparé la connectivité fonctionnelle neuronale dans les régions de l'affect chez des patients dépressifs et non dépressifs et ont remarqué que cette connectivité était modifiée. En effet, chez des patients non dépressifs, le système limbique est inhibé par le cortex afin qu'une forte émotion soit bien tolérée (Dean and Keshavan 2017).

Il se peut que l'origine de la dépression soit une activité excessive des centres du tronc cérébral et du système limbique (*figure 3*). Il s'agit, ici, du mécanisme ascendant (Dean and Keshavan 2017).

Également, le mécanisme descendant peut expliquer une dépression dans le cas où le cortex n'inhibe pas le système limbique (Dean and Keshavan 2017). D'ailleurs, dans des études d'imagerie du cerveau, nous pouvons, en effet, observer une réduction des volumes du cortex préfrontal, de l'amygdale, des ganglions de la base et de l'hippocampe (Sheline 2003).

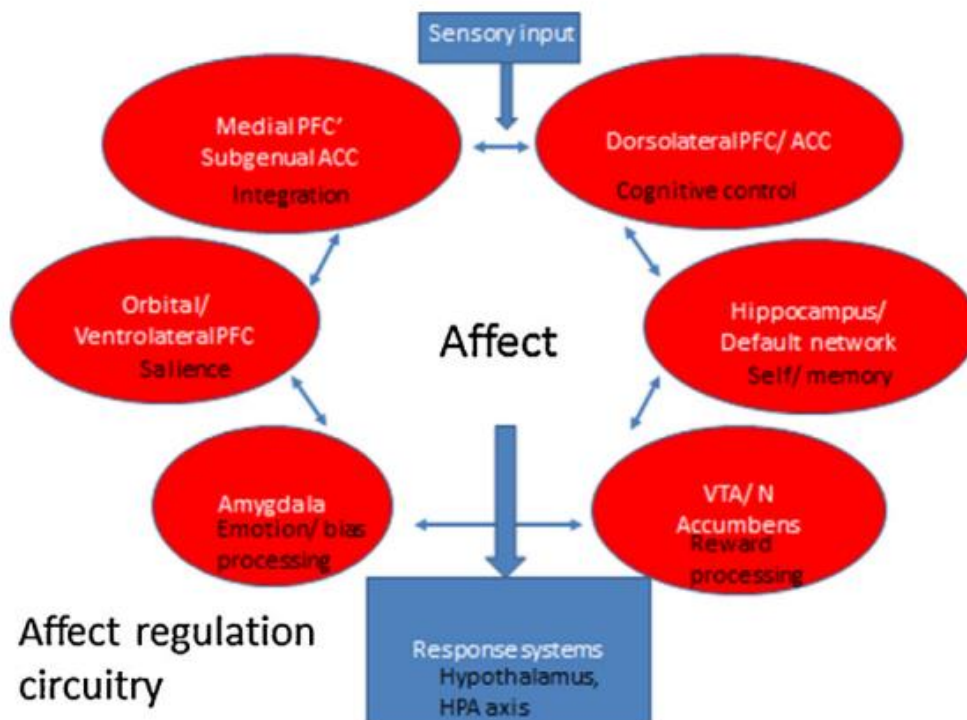


Figure 3 - Circuit de régulation de l'affect (Dean and Keshavan 2017)

1.4. Facteurs de risque et de protection

Certains facteurs de risque prédisposent l'individu à une dépression future tandis que d'autres facteurs le protègent contre cette pathologie.

1.4.1. Facteurs de risque

Les facteurs psychologiques peuvent prédisposer l'individu d'un point de vue biologique.

De plus, selon la théorie de l'attachement de Bowlby, les liens affectifs forts contribuent, de manière certaine, à motiver l'être humain dans ses actions (Dean and Keshavan 2017).

Aaron Beck présente une théorie cognitive où il explique que les événements vécus durant l'enfance peuvent créer des biais cognitifs négatifs, dans l'interprétation d'événements stressants futurs, dus à une réactivité cognitive augmentée (Dean and Keshavan 2017).

En fonction de la signification psychologique d'un stimulus, la réponse émotionnelle déclenchée sera différente (Dean and Keshavan 2017).

En outre, vivre un stress chronique ou des événements compliqués tels que le décès d'un proche constitue un facteur de risque (OMS, 2021).

Il existe également un lien entre l'état de santé physique et la dépression (OMS, 2021). Prenons l'exemple de la dépendance à l'alcool qui peut être la cause d'une dépression, et inversement.

1.4.2. Facteurs de protection

Les facteurs de protection de la dépression reposent essentiellement sur le mode de vie. Effectivement, avoir une alimentation saine et équilibrée, un bon rythme de sommeil ainsi qu'une activité physique régulière contribuent positivement au maintien d'une bonne santé mentale (Canada.Ca, 2019).

1.5. Prise en charge : traitements pharmacologiques et non pharmacologiques

La prise en charge de la dépression combine des approches pharmacologiques et non-pharmacologiques.

1.5.1. Traitements pharmacologiques

Les antidépresseurs ne sont pas des traitements de premier choix chez l'enfant ou l'adolescent. Ils ne sont également pas prescrits en première intention en cas de dépression légère (OMS, 2021).

Grade 1A	Dépression sévère : il est nécessaire de prescrire un antidépresseur. La prise de médicaments doit être accompagnée d'une psychothérapie (CBIP, 2018).
Grade 1B	Dépression légère ou modérée : la prescription d'un antidépresseur n'est pas systématique. Des mesures non pharmacologiques sont recommandées (CBIP, 2018).
Grade 2A	Dysthymie ou trouble dépressif persistant : il est nécessaire de prescrire un antidépresseur.

Tableau 1 – Grades de la dépression (SPF Santé Publique, 2017).

Les antidépresseurs ont un délai d'action estimé entre quatre et six semaines après le début du traitement. C'est pourquoi, en début de traitement, il est envisageable de prescrire une benzodiazépine temporairement. Quant à l'antidépresseur, ce dernier est poursuivi durant une période de six mois (SPF Santé Publique, 2017). La prise d'antidépresseurs ne doit pas être interrompue de façon brutale (CBIP, 2018). En cas de manque d'efficacité de l'antidépresseur, une consultation psychiatrique peut s'avérer nécessaire (CBIP, 2018).

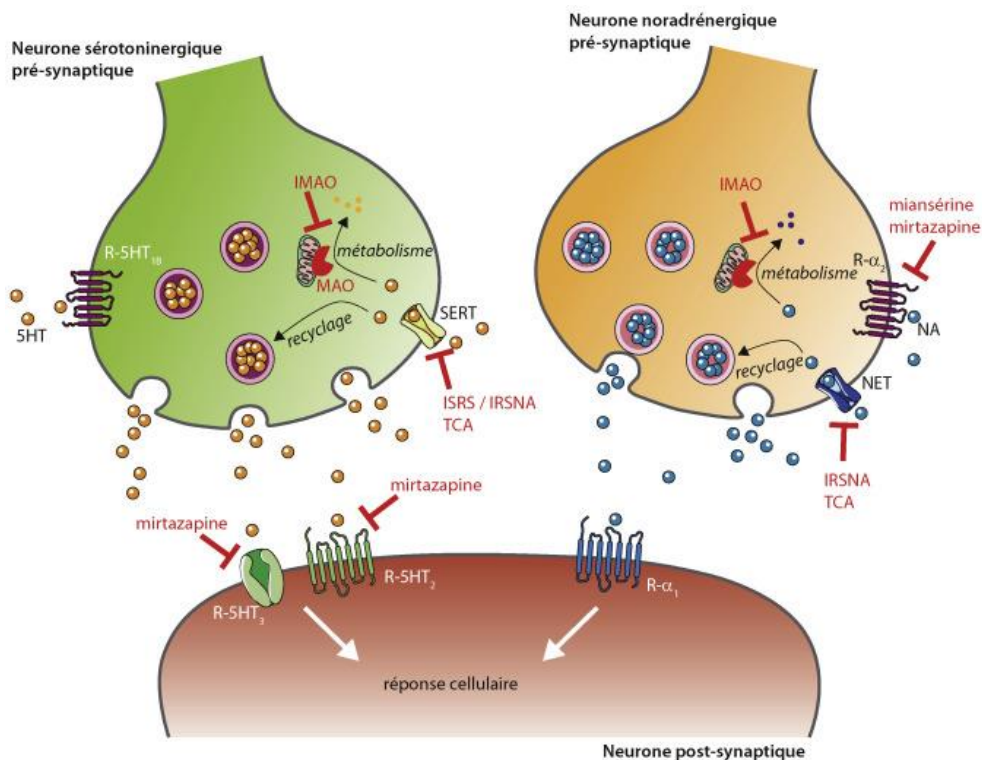


Figure 4 - Les différentes classes d'antidépresseurs (Niederhoffer, Etienne-Selloum et coll. 2016)

Notons que les antidépresseurs ne possèdent pas toujours l'efficacité espérée. C'est pourquoi de nombreuses études tendent à trouver de nouveaux traitements ayant une efficacité supérieure aux traitements classiques (Daws, Timmermann et coll. 2022).

Il existe différentes classes d'antidépresseurs (*figure 4*) (CBIP, 2018) :

- Les inhibiteurs de recapture sélectifs : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ; les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline.
Les ISRS sont prescrits directement à la dose d'entretien. Ces antidépresseurs inhibent la recapture de la sérotonine. Ce sont de très forts inhibiteurs des CYP450 (SPF Santé Publique, 2017). Il semblerait, selon certaines études, que l'escitalopram et la sertraline aient une efficacité légèrement supérieure aux autres ISRS (Cipriani, Koesters et coll. 2012).
- Les inhibiteurs de recapture non sélectifs : les antidépresseurs tricycliques (ATC) ; les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ; les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine.
La dose des antidépresseurs tricycliques est augmentée progressivement. Cette classe d'antidépresseurs possède de nombreux effets secondaires perçus comme un signe d'efficacité lié à son mécanisme d'action (SPF Santé Publique, 2017). En effet, les ATC inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ceci explique l'effet antidépresseur. De plus, les ATC sont responsables d'un blocage des récepteurs muscariniques, histaminiques H1 et adrénergiques alpha-1. C'est la raison pour laquelle les patients peuvent se plaindre de sécheresse buccale, de rétention urinaire, d'effet sédatif, d'une augmentation de l'appétit, d'hypotension orthostatique, ...
Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ainsi que la bupropione ne constituent pas des traitements de premier choix (CBIP, 2018).
- Les inhibiteurs des monoamines oxydases (MAO) : cette classe n'est quasi plus utilisée.
- Les antidépresseurs agissant directement sur les neurorécepteurs : miansérine, mirtazapine, trazodone, agomélatine. La balance bénéfices/risques de l'agomélatine est mal établie à l'heure actuelle. Ce dernier est, par conséquent, à déconseiller. La miansérine, la mirtazapine ainsi que la trazodone peuvent être prescrits lors de troubles du sommeil associés à la dépression (CBIP, 2018).
- La vortioxétine possède principalement une activité sérotoninergique en inhibant, entre autres, le transporteur de la sérotonine. La balance bénéfices/risques est mal connue (CBIP, 2018).

- L'eskétamine, énantiomère S de la kétamine, possède une indication dans le traitement du trouble dépressif résistant suite à l'échec de deux antidépresseurs ou plus. Une autre indication, à court terme, est l'urgence psychiatrique (CBIP, 2018).
- Le millepertuis (*Hypericum Perforatum*) serait responsable d'une inhibition de la recapture de la sérotonine ainsi que l'inhibition des monoamines oxydases. L'usage du millepertuis en cas de dépression sévère ou durant une longue période n'est pas suffisamment évalué. Le millepertuis n'est, par conséquent, pas indiqué en cas de dépression sévère (CBIP, 2018).
- Les médicaments des troubles bipolaires : lors d'une dépression bipolaire, le patient peut se voir prescrire un ISRS associé au lithium ou à un antipsychotique (CBIP, 2018).

1.5.2. Traitements non pharmacologiques

L'activation comportementale, la psychothérapie interpersonnelle et la thérapie cognitivo-comportementale sont des approches non-pharmacologiques (OMS, 2021).

L'électroconvulsivothérapie ou sismothérapie ainsi que la stimulation magnétique transcrânienne constituent également des outils non pharmacologiques dans le traitement de la dépression (Inserm, 2019).

Les mesures hygiéno-diététiques, à savoir une activité physique régulière, un bon rythme de sommeil ainsi qu'une alimentation équilibrée, servent de traitement mais également de prévention contre la dépression.

2. Les composés hallucinogènes

2.1. Généralités

Actuellement, nous dénombrons plus de 200 espèces de champignons magiques dans le monde (Canada.Ca, 2022). Les champignons psychotropes possèdent des composés hallucinogènes dont la psilocybine et la psilocine. La prise de psychédéliques, à faibles doses, n'entraîne, que très peu souvent, des hallucinations. Les principaux effets ressentis, à petites doses, de ces substances hallucinogènes sont « une altération des perceptions, de la pensée ou de l'humeur, tout en préservant la lucidité et avec des effets minimes sur la mémoire et l'orientation » (emcdda, 2013). Les champignons du genre *Psilocybe*, *Copelandia* et *Panaeolus* sont les

principaux champignons qui contiennent de la psilocybine et de la psilocine (emcdda, 2013). Sur base de leur structure chimique, les composés hallucinogènes peuvent être répartis en trois classes différentes : les tryptamines ou indolealkylamines (LSD, psilocybine, psilocine, ...), les phénytylamines (mescaline, MDMA, ...) et les cannabinoïdes (emcdda, 2013).

2.2. Contexte historique

Les champignons magiques ont longtemps été sujets aux usages récréatifs (Geiger, Wurst et coll. 2018). C'est en 1958 que le chimiste Albert Hoffman isole la psilocybine (Jastrzebski and Bala 2013, Geiger, Wurst et coll. 2018). La firme Sandoz, dans les années 1960, commercialise la spécialité Indocybine[®] contenant comme principe actif la psilocybine.

Dans les années 60, le mouvement psychédélique prend naissance durant la guerre opposant le Vietnam aux Etats-Unis. Ce mouvement de contre-culture se développe simultanément au mouvement hippie. Durant cette guerre, l'usage des drogues est très répandu (Wikipédia, 2022).

Aux Etats-Unis, en 1968, l'usage des champignons magiques fut prohibé. C'est en 1971 que les psychédéliques furent interdits partout dans le monde (Magicmushroomsdispensary.ca, 2020). Ces dernières années, dans certains états d'Amérique entre-autres, l'usage des psychédéliques à des fins thérapeutiques a été dépenalisé (Slate.fr, 2022)

2.3. Structure chimique de la psilocybine

La psilocybine est une prodrogue de la psilocine. Celle-ci est le composé psychoactif. Dans l'organisme, la psilocybine subit une déphosphorylation pour former la psilocine. Ces deux alcaloïdes possèdent une structure chimique proche de la sérotonine (emcdda, 2013).

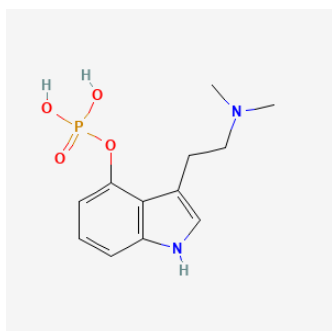


Figure 5 - Psilocybine

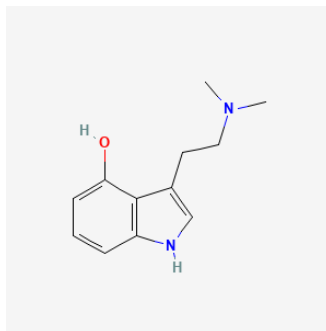


Figure 6 - Psilocine

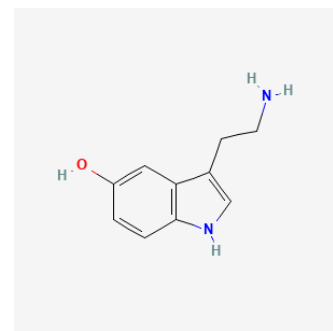


Figure 7 - Sérotonine (5-HT)

2.4. Indications

A l'heure actuelle, la psilocybine ne possède pas d'indication thérapeutique reconnue (emcdda, 2013). Il n'existe pas actuellement de spécialité contenant de la psilocybine (Canada.Ca, 2022). Néanmoins, des études récentes tendent à affirmer que la psilocybine pourrait servir de traitement chez les patients ayant une dépression résistante aux autres traitements ainsi que dans le trouble de l'usage de l'alcool (emcdda, 2013).

2.5. Pharmacodynamie

La psilocine est un agoniste mixte des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. L'affinité pour les récepteurs 5-HT₂ est plus importante (tableau 2). L'administration d'antagonistes des récepteurs 5-HT₂, tant chez l'animal que chez l'Homme, empêche les effets des composés hallucinogènes. Cela amène à penser que les récepteurs 5-HT₂ ont une implication importante dans les phénomènes hallucinatoires. Toutefois, sur base des connaissances actuelles, nous ne pouvons pas affirmer qu'un sous-type, en particulier, des récepteurs 5-HT en est responsable (emcdda, 2013).

Les récepteurs 5HT_{2A} semblent néanmoins impliqués dans les effets psychédéliques. Notons que les rats possèdent des récepteurs 5HT_{2A} ayant une affinité 15 fois plus faible pour la psilocybine que l'Homme (Tylš, Páleníček et coll. 2014). Outre l'action sur les récepteurs sérotoninergiques, les effets sympathomimétiques ne sont pas à négliger (emcdda, 2013).

Tableau 2 – Affinité de la psilocine pour les sous-types de récepteurs sérotoninergiques. X=données manquantes (Tylš, Páleníček et coll. 2014)

Constant	Subtypes of serotonin receptors														Study
	5HT _{1A}	5HT _{1B}	5HT _{1D}	5HT _{1E}	5HT _{1F}	5HT _{2A}	5HT _{2B}	5HT _{2C}	5HT ₃	5HT ₄	5HT _{5A}	5HT _{5B}	5HT ₆	5HT ₇	
Ki (nM)	49, [3H]	x	x	x	x	25, [125I] DOI	x	10, [125I] DOI	x	x	x	x	x	x	Blair et al. (2000)
Ki (nM)	190, [3H] 8-OH-DPAT	x	x	x	x	6, [125I] DOI	410, [3H] ketanserin	x	x	x	x	x	x	x	McKenna et al. (1990)
npKi ^a	2.88	2.19	3.4	3.03	x	2.14	4	2.52	x	x	2.83	x	2.82	2.82	Ray (2010)
Ki (nM)	567.4	219.6	36.4	x	x	107.2	4.6	97.3	> 10000	x			57	3.5	Halberstadt and Geyer (2011)
											83.7				

^anpKi is logarithmated and normalized value of Ki. It is calculated as follows: npKi=4+pKi-pKiMax, where pKi=-log 10(Ki).

Le composé n'agirait pas sur le système dopaminergique contrairement, par exemple, au LSD (emcdda, 2013). Toutefois, une étude en 2010 a mis en évidence la diversité des cibles sur

lesquelles agit la psilocine (Ray 2010). La psilocine se lierait aux récepteurs suivants avec une affinité différente : 5HT_{2B}>5HT_{1D}>D₁>5HT_{1E}>5HT_{1A}>5HT_{5A}>5HT₇>5HT₆>D₃> 5HT_{2C}>5HT_{1B}>5HT_{2A}. La psilocine se lierait également aux récepteurs de l'imidazoline1, de l'alpha2A/B/C et aux transporteurs de la sérotonine à faible affinité (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

La prise de psilocybine, en agissant sur des récepteurs de la sérotonine au niveau du striatum ventral, serait responsable des signes de dépersonnalisation et d'euphorie. En effet, la libération de dopamine est augmentée suite à la prise de psilocybine (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

Nous observons une augmentation de la transcription de gènes précoces (erg-1, erg-2, c-fos, jun-B, period-1, gpcr-26, fra-1, N-10, I-κBα) ainsi qu'une réduction de l'expression de la tyrosine kinase dans les neurones sérotoninergiques 5HT_{2A} lors de la prise de psilocybine (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

La psilocine est responsable d'effets fonctionnels de la posologie et du patient notamment. Les effets ressentis par les patients suite à une administration de composés hallucinogènes sont : une détente, un sentiment de bien-être, des altérations sensorielles (visuelles, auditives, ...) (emcdda, 2013).

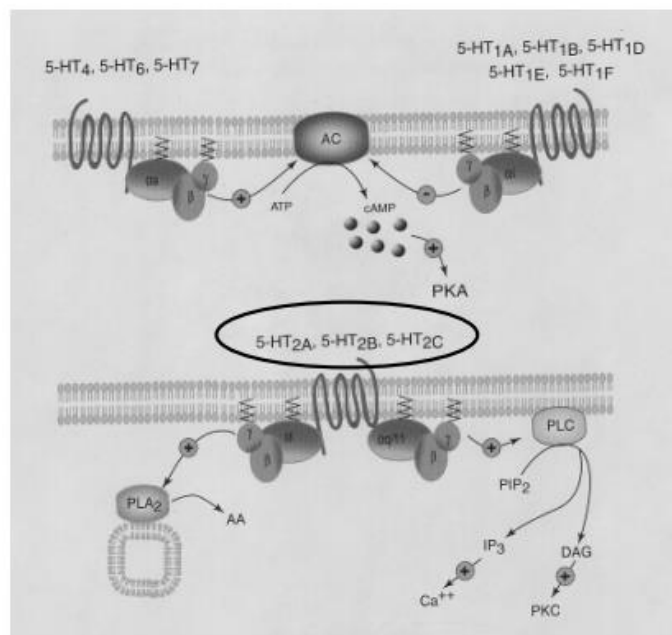


Figure 8 – Transmission sérotoninergique (Landry, Gies et coll. 2003)

Les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} sont liés à une protéine G_i. Lors de la liaison du substrat, l'adénylate cyclase est inhibée. Suite à cela, le taux d'AMPc diminue ce qui entraîne une inactivation de la PKA. La conductance potassique est, dès lors, augmentée. L'hyperpolarisation du neurone est responsable d'une diminution du potentiel d'action (*figure 8*).

2.6. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la psilocybine est, à l'heure actuelle, mal connue.

2.6.1. Absorption

Après métabolisation par les enzymes phosphatases alcalines de l'intestin ainsi que par des estérases de la psilocybine en psilocine, celle-ci est absorbée au niveau du tube digestif (Kolaczynska, Liechti et coll. 2021). L'absorption se fait majoritairement sous forme de psilocine (Eivindvik, Rasmussen et coll. 1989). 50% de la quantité ingérée de psilocybine est absorbée sous forme de psilocine chez le rat (Tylš, Páleníček et coll. 2014). L'effet hallucinogène se manifeste après trente minutes et dure, en général, quatre à six heures après l'administration orale (emcdda, 2013). Quant aux effets subjectifs, ceux-ci se manifestent après deux heures et durent, en général, six heures (Kolaczynska, Liechti et coll. 2021). La demi-vie de la psilocybine après administration per os et intraveineuse est estimée à deux/trois heures et 1,23 heures respectivement (Tylš, Páleníček et coll. 2014). Pour l'administration orale, le temps d'atteinte de la concentration maximale est d'une heure trente à deux heures. La concentration maximale sérique après l'ingestion est de 10 à 40 ng/mL (Kolaczynska, Liechti et coll. 2021). Vingt à quarante minutes après l'ingestion de psilocybine, son métabolite actif peut être retrouvé dans le sang. La détection de psilocine peut aller jusque six heures après l'administration orale de psilocybine. Quant à l'administration par voie intraveineuse, les effets se manifestent après une à deux minutes. La durée des effets, lors de cette administration est de vingt minutes (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

2.6.2. Distribution

La psilocine, après absorption, est distribuée partout dans l'organisme et ce, y compris le cerveau (Tylš, Páleníček et coll. 2014). Lors d'une étude, des chercheurs ont relevé des quantités importantes de psilocine, chez de nombreux animaux, et ce, en particulier, au niveau de l'hippocampe, du néocortex, du système moteur et de la formation réticulaire (Hopf and

Eckert 1974). Nous retrouvons également des niveaux détectables au niveau du système rénal et hépatique de la souris (Horita and Weber 1962).

2.6.3. Métabolisme

La psilocine est le métabolite actif de la psilocybine. La psilocine se fait, à son tour, glucuroconjuguée en psilocine-O-glucuronide par l'UGT1A9 au niveau du foie et l'UGT1A10 au niveau de l'intestin grêle. La psilocine-O-glucuronide représente le métabolite principal de la psilocine. D'autre part, 4% de la psilocine subit une désamination par la monoamine oxydase et une oxydation par l'aldéhyde déshydrogénase pour former le 4-HTP et le 4-HIAA (*figure 9*) (Tylš, Páleníček et coll. 2014, Kolaczynska, Liechti et coll. 2021). La troisième voie possible est l'oxydation de la psilocine par les hydroxyindol oxydases en un produit ayant une structure o-quinone ou iminoquinone (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

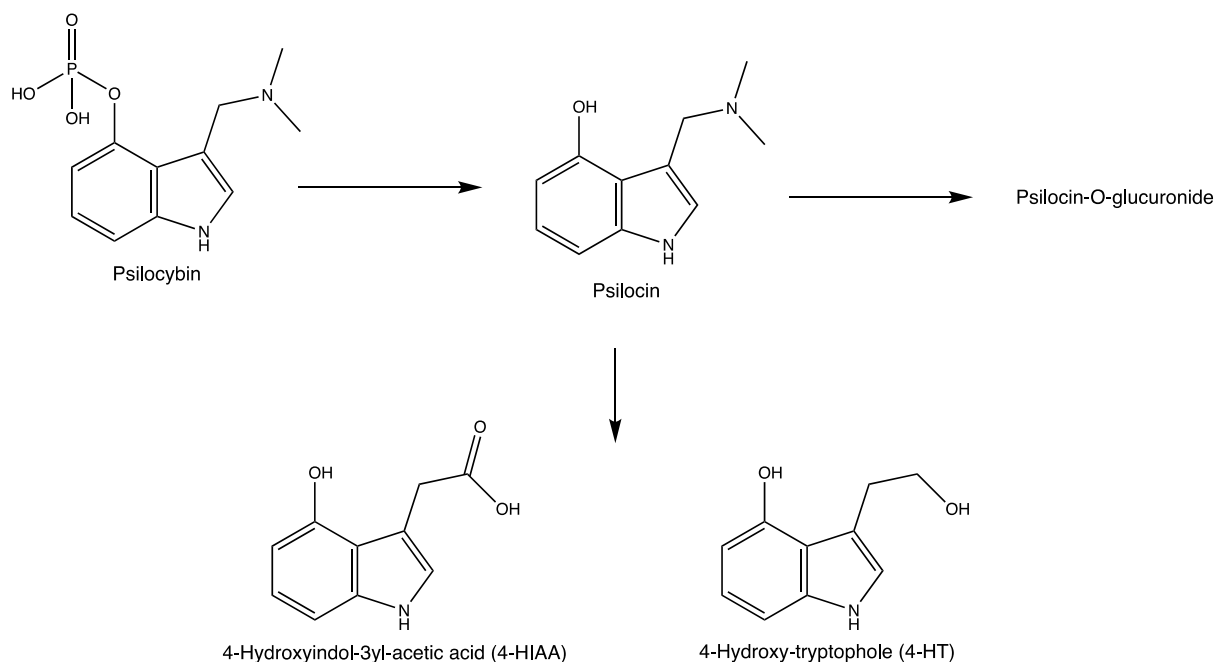


Figure 9 – Métabolisme de la psilocybine (Tylš, Páleníček et coll. 2014)

2.6.4. Excrétion

80% de la psilocine est excrétée sous forme de psilocine-O-glucuronide (Kolaczynska, Liechti et coll. 2021). Également, nous retrouvons dans les urines la présence de psilocine (90 à 97%) et de psilocybine (3 à 10%) sous forme inchangée. 65% de la psilocine est excrétée, dans les 8 heures qui suivent l'ingestion, dans les urines. 15-20% est excrétée, également, durant ces premières heures qui suivent l'ingestion dans la bile et les fèces. Une semaine après l'ingestion, nous pouvons retrouver des traces dans les urines. La psilocybine possède une demi-vie

d'élimination de cinquante minutes. La valeur de la constante d'élimination est de 0,307 L/h (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

2.7. Posologies

La psilocybine possède une efficacité 45 fois plus faible que le LSD. Quant à la mescaline, celle-ci est 66 fois moins puissante que la psilocybine. 15 mg de psilocybine par administration orale sont nécessaires pour remarquer les effets psychédéliques. La concentration plasmatique de psilocine doit atteindre 4 à 6 ng/mL afin de remarquer d'éventuels effets (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

3. Effets de la psilocybine et de la psilocine sur le comportement animal

Différentes doses (0,25 à 10mg/kg) ont été administrées chez l'animal. Une administration d'une dose de 10mg/kg de psilocybine chez les rongeurs entraîne une légère stimulation du système nerveux sympathique (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

Les effets sur le comportement du rongeur sont observés surtout trente à nonante minutes après avoir ingéré la psilocybine. Ce changement comportemental se traduit par une ataxie chez le rongeur (Tylš, Páleníček et coll. 2014). La psilocine produit également un syndrome sérotoninergique comportemental (exemple : torsion de la tête). A raison d'une dose élevée de 80mg/kg, nous observons « une marche à reculons » et une diminution de l'agressivité chez le rongeur (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

4. Toxicité de la psilocybine

4.1. Généralités

La psilocybine, selon de nombreuses études toxicologiques, ne serait que faiblement toxique. Aucune toxicité au niveau des organes isolés (intestin, cœur, cerveau, ...) chez le porc et la souris n'a été relevée. La plupart des décès suite à l'ingestion de psilocybine était d'origine suicidaire. Néanmoins, un seul cas de toxicité menant au décès fut relevé suite à une dose trop élevée ayant entraîné une concentration plasmatique de psilocine de 4 µg/mL. Notons que la dose nécessaire qui entrainerait une mort probable chez un être humain reste très élevée comparée à la dose responsable d'une activité. La fenêtre thérapeutique est suffisamment large.

Afin d'illustrer approximativement cette dose, notons qu'il faudrait ingérer 19 g de psilocybine pour entraîner la mort d'un patient.

Le National Institute for Occupational Safety and Health Registry cite un rapport LD50/ED50 de 641 (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

4.2. Contre-indications

En raison d'un manque d'études sur la probable tératogénicité, l'usage de psilocybine serait contre-indiqué chez la femme enceinte (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

4.3. Effets secondaires

Des effets secondaires tels qu'une anxiété, des psychoses, une perte du cadre spatio-temporel et de repères cognitifs, ... peuvent survenir. Ces effets sont appelés communément le « Bad trip » (emcdda, 2013).

D'autres effets relativement négligeables tels qu'une mydriase, une tachycardie, une tachypnée, une hypertension artérielle, des vertiges, des frissons, des nausées, ... existent. D'autres effets significatifs tels que des vomissements importants ainsi que des diarrhées ont pu être relevés également (emcdda, 2013).

Quant au système de récompense, celui-ci n'est pas activé par la psilocybine. Par conséquent, le patient ne devrait pas ressentir de « craving » (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

4.4. Surdosage

Bien qu'aucun cas n'ait été relevé, lors de surdosage, des symptômes du syndrome sérotoninergique tels qu'un coma, une hyperthermie, ... peuvent être observés. C'est également le cas lors d'un surdosage au LSD (Tylš, Páleníček et coll. 2014).

4.5. Syndrome post-hallucinoire persistant

Le syndrome post-hallucinoire persistant est défini comme « un trouble de la perception qui est caractérisé par la présence continue de perturbations visuelles qui sont semblables à celles qui sont produites suite à l'ingestion de substances hallucinogènes » (psy-92.net, 2020).

5. Intérêt clinique de la psilocybine dans le traitement de la dépression

La psilocybine n'aurait pas une efficacité significativement supérieure à l'escitalopram (Prouzeau, Conejero et coll. 2022). Toutefois, de nombreuses études voient le jour actuellement. Celles-ci démontreraient un possible intérêt de la psilocybine dans le cas de la dépression résistante aux autres traitements.

6. Résultats

De nombreuses études au sujet de l'utilisation thérapeutique de la psilocybine existent. Toutefois, notre travail portera principalement son attention sur l'efficacité de la psilocybine dans le cadre d'une dépression résistante.

De nombreux résultats sont présentés sous la forme d'un odd ratio (OR). Il s'agit du rapport de la cote des exposés sur la cote des non-exposés. La cote est, par définition, le rapport entre la probabilité de survenue d'un événement et de la non-survenue de cet événement (Wikipédia Odds ratio, 2022).

6.1. Étude clinique de G.M. Goodwin et coll. (2022) (Goodwin, Aaronson et coll. 2022)

6.1.1. Méthode

Il s'agit d'un essai de phase 2 randomisé en double aveugle réalisé en Europe et en Amérique du Nord. Dans cette étude, des adultes atteints de dépression résistante ont été répartis de façon aléatoire dans trois groupes différents recevant chacun trois doses de psilocybine différentes : 25, 10 ou 1 mg (*figure 10*). À côté de cela, tous furent accompagnés psychologiquement dans le but de déterminer quelle était la dose efficace.

Les participants de cet essai étaient âgés de plus de 18 ans et entraient dans les critères du DSM-5 en ce qui concerne le trouble dépressif majeur unipolaire. Un questionnaire du Massachusetts General Hospital (MGH ATRQ) fut adressé aux patients atteints de dépression. Les patients éligibles présentaient une dépression actuelle ne cédant pas à deux voire quatre traitements (durée \geq 8 semaines) validés par les autorités locales pour l'indication du trouble dépressif majeur.

Durant trois à six semaines avant l'administration des premières doses de psilocybine, les patients éligibles se sont vus diminuer leurs doses d'antidépresseurs et autres psychotropes. L'arrêt total des médicaments à visée centrale a eu lieu deux semaines avant la veille de l'administration de psilocybine et au moins trois rencontres ont eu lieu entre le patient et le thérapeute principal afin de préparer au mieux le patient à l'expérience.

Ensuite, les patients, toujours éligibles, ont été répartis de façon aléatoire, selon un rapport 1 :1 :1. La stratification a été réalisée selon le pays et selon l'utilisation dans le passé ou non de la psilocybine par les patients. En fonction du groupe attribué, les patients reçoivent une dose unique de 1 mg (contrôle), 10 mg ou 25 mg de psilocybine.

La séance durant laquelle l'administration de psilocybine se déroulait durait six à huit heures. Le thérapeute principal ainsi que son assistant et un psychiatre se trouvaient sur place. Afin de diminuer le caractère anxiogène et clinique des salles, le port de lunettes de soleil et l'écoute de musique ont été mis en place. Six heures après l'administration et lors de la disparition totale des effets psychédélics, les patients étaient invités à rejoindre leur domicile. Durant les 12 semaines suivantes, les patients ont pu bénéficier d'un suivi. Deux séances d'intégration ont été organisées pour ces patients. A l'exception d'une demande par le médecin investigateur, en cas de nécessité, les participants de l'étude ont dû arrêter la prise d'antidépresseurs pendant une période de 3 semaines après la prise de psilocybine. À tout moment de l'essai, le médecin investigateur pouvait, selon un examen clinique, juger si la prise d'antidépresseurs était nécessaire.

Le critère d'évaluation primaire est basé sur l'échelle MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale). Il s'agit d'une échelle allant de 0 à 60 pour les dépressions les plus sévères. Le but est de quantifier la variation du score en trois semaines. Cette évaluation fut réalisée par des personnes qui n'avaient aucunement connaissance des groupes auxquels les participants appartenaient. Une comparaison a été réalisée entre les patients ayant reçu une dose de 25 mg ou de 10 mg et ceux appartenant au groupe ayant reçu 1 mg de psilocybine. Les patients ont été contactés par téléphone à maintes reprises afin d'être évalués selon l'échelle MADRS : au début de l'étude, au deuxième jour ainsi qu'aux semaines 1, 3, 6, 9 et 12.

Les critères d'évaluation secondaires se basent sur :

- « La diminution $\geq 50\%$ du score total MADRS entre le début de l'étude et la semaine 3 »

- « La rémission à la semaine 3 (score total MADRS ≤ 10) »
- « La réponse à la semaine 3 maintenue jusqu'à la semaine 12 »

Afin de veiller à l'innocuité, les effets indésirables ont été relevés, dans le MedDRA, régulièrement lors de chaque visite. Toutefois, aux semaines 6 et 9, cette procédure a eu lieu à distance. Selon les critères de bonnes pratiques cliniques de l'ICH et la Columbia Suicide Severity Rating Scale, l'apparition ou l'aggravation d'effets indésirables ainsi que tout comportement suicidaire et non suicidaire d'automutilation suite à la prise de psilocybine lors de l'essai ont été considérés comme graves. Les patients ont, également, été suivis grâce aux tests cliniques en laboratoire et aux électrocardiogrammes réalisés (« 12-lead ECG »).

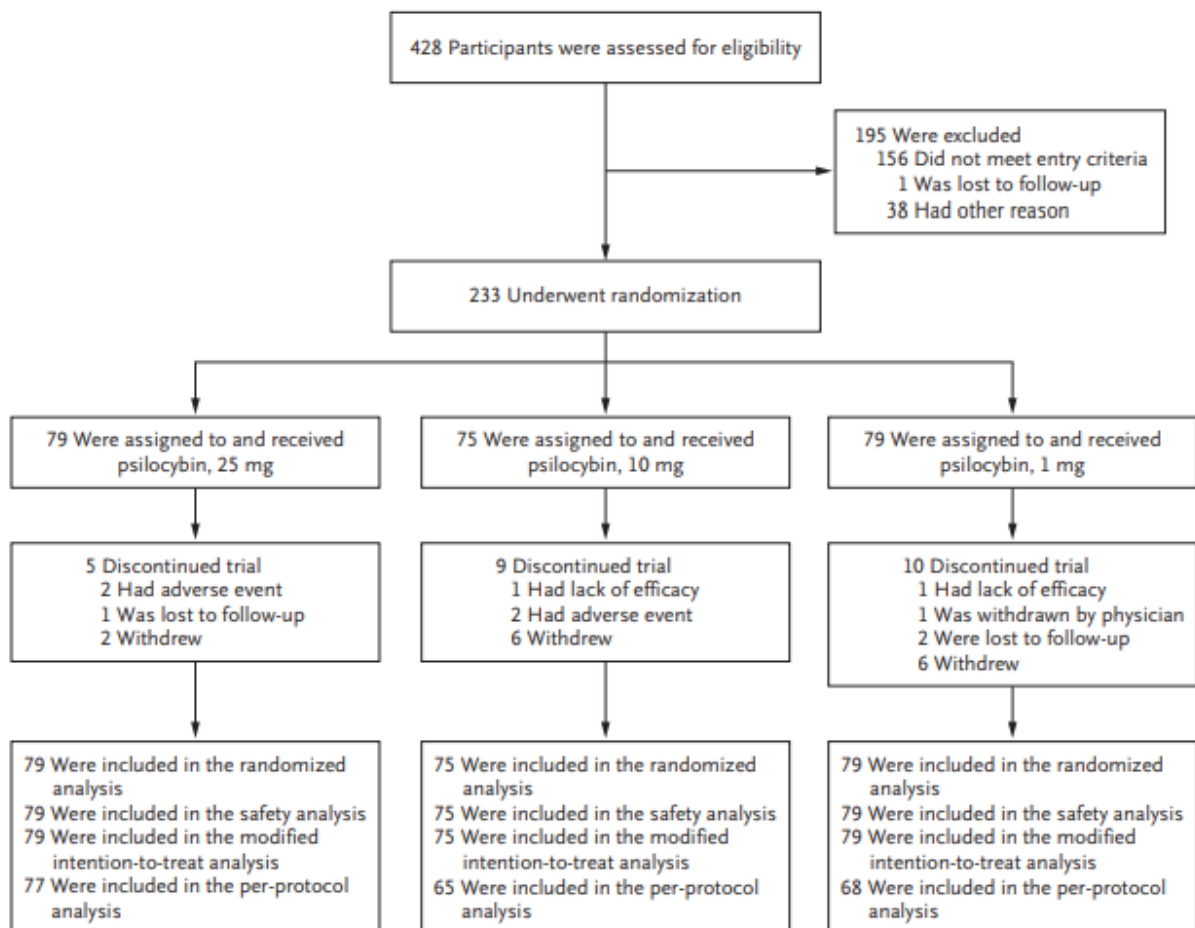


Figure 10 – Schéma de randomisation des participants (Goodwin, Aaronson et coll. 2022)

6.1.2. Résultats

Les participants de l'essai clinique étaient âgés en moyenne de 39,8 ans. 52% des patients étaient de sexe féminin et 92% de couleur blanche. En moyenne, 95% avaient vécu, en moyenne, 6,9 épisodes dépressifs antérieurement. Pour 86% des patients, l'épisode dépressif

au moment de l'essai était présent depuis au moins une année. Deux patients sur trois étaient sous traitement antidépresseur à ce moment. 30% des participants souffraient de dépression modérée (score MADRS allant de 20 à 30) et 68% étaient atteints de dépression sévère (score MADRS ≥ 31). Les scores MADRS moyens dans les groupes 25, 10 et 1 mg étaient respectivement de 31,9 ; 33,0 et 32,7. 6% des participants avaient consommé de la psilocybine au cours de leur vie.

Durant les trois premières semaines suivant l'administration de la substance, 5%, 12% et 18% respectivement des participants des groupes 25, 10 et 1 mg ont commencé en parallèle la prise d'un antidépresseur. Cependant, nous pouvons affirmer que cette tendance s'inverse. En effet, à partir de la semaine 3 jusque la semaine 12, 33%, 24% et 24% des participants des groupes 25, 10 et 1 mg ont commencé en parallèle la prise d'un antidépresseur.

Les participants ayant un score MADRS de 32 ou 33 ont été divisés en trois groupes. 79 participants ont reçu une dose de 25mg, 75 participants ont reçu une dose de 10 mg et 79 participants étaient dans le groupe ayant reçu une dose de 1 mg. Les variations du score en trois semaines, selon la méthode des moindres carrés, pour les groupes 25, 10 et 1 mg furent respectivement de -12,0 ; -7,9 et -5,4 points. Par conséquent, il y a une différence de -6,6 points (IC95% -10,2 à -2,9 ; $P < 0,001$) entre le groupe 25 et le groupe 1 mg. Tandis qu'entre le groupe 10 mg et 1 mg, la différence est de -2,5 points (IC95% -6,2 à 1,2 ; $P = 0,18$). Selon les auteurs de l'article, ce dernier résultat n'est statistiquement pas significatif dû à la p-valeur (*tableau 3*).

Cet essai clinique a démontré, d'une part, que l'incidence de la réponse à 3 semaines était, de façon significative, plus élevée dans le groupe 25 mg que dans le groupe 1 mg (OR de 2,9 (IC95% de 1,2 à 6,6)) C'est également le cas du groupe 10 mg par rapport au groupe 1 mg (OR de 1,2 (IC95% de 0,5 à 3,0)). Toutefois, ce résultat n'est pas considéré comme statistiquement significatif car l'intervalle de confiance à 95% comprend la valeur de 1.

D'autre part, l'incidence de la rémission à 3 semaines était, en effet, plus élevée pour le groupe 25 mg que pour celle du groupe 1 mg (OR de 4,8 (IC95% de 1,8 à 12,8)). L'OR du groupe 10 mg par rapport à au groupe 1 mg est de 1,2 (IC95% 0,4 à 3,9). Ce n'est, par conséquent, pas significatif (*tableau 3*).

Quant à la réponse soutenue à 12 semaines, l'incidence du groupe 25 mg ou 10 mg par rapport au groupe 1 mg n'est pas significativement plus élevée. En effet, les deux intervalles de confiance à 95% comprennent la valeur de 1. Une analyse post hoc tenant compte du sexe et du nombre d'épisodes dépressifs antérieurs ainsi qu'une analyse per protocole du critère d'évaluation primaire suggèrent des résultats similaires à l'analyse primaire.

L'efficacité différente au sein des groupes pourrait être expliquée par une occupation des récepteurs qui est fonction de la dose.

Tableau 3 - Critères d'évaluation primaire et secondaire (Goodwin, Aaronson et coll. 2022)

End Point	Psilocybin, 25 mg (N=79)	Psilocybin, 10 mg (N=75)	Psilocybin, 1 mg (N=79)
Primary efficacy end point			
Change from baseline to wk 3 in MADRS total score			
Least-squares mean	-12.0±1.3	-7.9±1.4	-5.4±1.4
95% CI of the least-squares mean	-14.6 to -9.3	-10.6 to -5.2	-8.1 to -2.7
Least-squares mean difference vs. 1 mg	-6.6±1.9	-2.5±1.9	—
95% CI of the least-squares mean difference	-10.2 to -2.9	-6.2 to 1.2	—
P value vs. 1 mg	<0.001	0.18†	—
Secondary efficacy end points			
Response at wk 3‡			
No. of participants (%)	29 (37)	14 (19)	14 (18)
Odds ratio vs. 1 mg (95% CI)	2.9 (1.2 to 6.6)	1.2 (0.5 to 3.0)	—
Remission at wk 3§			
No. of participants (%)	23 (29)	7 (9)	6 (8)
Odds ratio vs. 1 mg (95% CI)	4.8 (1.8 to 12.8)	1.2 (0.4 to 3.9)	—
Sustained response at wk 12¶			
No. of participants (%)	16 (20)	4 (5)	8 (10)
Odds ratio vs. 1 mg (95% CI)	2.2 (0.9 to 5.4)	0.7 (0.2 to 2.0)	—

* Plus-minus values are standard errors.

† This nonsignificant P value terminated significance testing on the basis of the prespecified hierarchical test procedure, and all the subsequent secondary efficacy end points are considered to be not significantly different between the 25-mg group or 10-mg group and the 1-mg group.

‡ A response was defined as a decrease of at least 50% from baseline in the MADRS total score.

§ Remission was defined as an MADRS total score of 10 or less.

¶ A sustained response was defined as a week 3 response sustained through week 12.

Concernant l'apparition d'effets indésirables graves au premier jour, il en fut relevé chez 4% du groupe 25 mg, 8% du groupe 10 mg ainsi que 1% du groupe 1 mg. Une seule personne ayant reçu une dose de 25 mg de psilocybine a signalé une anxiété aigue dès le premier jour et a, de ce fait, reçu du lorazépam.

Toutefois, des effets indésirables fréquents tels que les céphalées, nausées, vertiges et de la fatigue ont été observés lors du premier jour de l'administration du composé chez 84% des participants du groupe 25 mg, 75% du groupe 10 mg et 72% du groupe 1 mg.

En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire, durant la période de trois semaines (du jour 2 à la semaine 3), 9% des participants du groupe 25 mg, 7% du groupe 10 mg et 1% du groupe 1 mg se sont plaints d'effets indésirables graves. Parmi ceux-ci, nous relevons entre-autres, des idées suicidaires allant jusqu'au suicide parfois, de l'automutilation et l'hospitalisation.

A propos des effets indésirables graves relevés de la troisième semaine à la semaine 12, ceux-ci concernent 3% des personnes du groupe 25 mg, 4% du groupe 10 mg. Toutefois, aucun n'a été relevé dans le groupe ayant reçu la plus petite dose (1 mg).

Finalement, les tests de laboratoire, l'ECG « 12-lead » ainsi que les signes vitaux n'ont pas varié de façon cliniquement significative.

6.1.3. Discussion

Cet essai de phase 2 randomisé en double aveugle a démontré une variation significativement plus importante du score MADRS après trois semaines d'utilisation de la psilocybine à raison d'une dose de 25 mg, et non de 10 mg, comparé à une dose de 1 mg durant 12 semaines maximum dans le traitement du trouble dépressif majeur résistant aux autres traitements.

Toutefois, cette possible efficacité s'est malencontreusement accompagnée d'effets secondaires non négligeables dans les groupes ayant reçu une dose de 25 mg ou de 10 mg avec notamment un risque de suicide. Quant aux incidences de réponse et de rémission à trois semaines, ces dernières n'ont pas permis de démontrer une quelconque efficacité significative. Néanmoins, selon l'essai STAR*D, en comparaison avec les traitements de deuxième intention du trouble dépressif majeur, l'incidence de réponse à trois semaines était davantage élevée avec la psilocybine.

Le but de cette étude était de contrer certaines limites présentes lors des essais réalisés dans le passé ou lors d'études pilotes antérieures. Cet essai clinique a de nombreux points forts. Trois groupes ont été suivis, de façon simultanée en parallèle durant une période de 12 semaines. La durée de l'essai est assez longue. 90% des participants de l'essai n'avaient aucune expérience

antérieure avec la psilocybine. Une autre valeur ajoutée de l'essai clinique est que les évaluateurs du score total MADRS n'avaient aucune connaissance du groupe auquel appartenait chaque participant.

L'étude comporte, toutefois, des limites. Le choix d'un comparateur actif tel que l'escitalopram aurait été plus approprié. Également, les participants ne proviennent pas de différentes origines ethniques, c'est pourquoi, les conclusions tirées restent limitées sur une partie de la population uniquement.

Une autre limite de l'essai est l'absence de participants ayant un risque suicidaire élevé. Il s'agit d'un critère d'exclusion dans le modèle de l'étude. De plus, aux doses de 25 mg et de 10 mg, les effets subjectifs aigus sont intenses ce qui ne permet pas d'assurer totalement le design en double aveugle de l'essai clinique. Cela constitue une limite intrinsèque aux composés psychédéliques. En outre, les participants n'ont pas été invités à deviner dans quel groupe ils faisaient partie.

Les critères d'évaluation secondaires rejoignent le critère d'évaluation primaire. Néanmoins, la réponse soutenue à 12 semaines, n'est pas statistiquement significative.

Par conséquent, d'autres essais sur une période plus longue seraient intéressants afin d'affirmer si l'utilisation de la psilocybine dans le traitement de la dépression résistante est efficace et sûre.

6.1.4. Conclusion

Administrer une dose de 25 mg à des patients souffrant de dépression résistante a permis une diminution du score MADRS de façon non négligeable trois semaines après. Toutefois, ceci a été accompagné d'effets indésirables.

6.2. Étude clinique de Richard E. Daws et coll. (2022) (Daws, Timmermann et coll. 2022)

6.2.1. Méthode

Deux essais ont été menés à la National Institute for Health Research Imperial Clinical Research Facility. Les patients susceptibles d'être élus ont transmis un consentement éclairé rédigé et ont eu un entretien au téléphone. Ils n'ont pas été rémunérés. Le critère d'inclusion des deux essais

était un diagnostic de TDM unipolaire c'est-à-dire un score supérieur à 16 sur 21 points dans l'échelle de Hamilton. Ce diagnostic est confirmé par un médecin généraliste. Le TRD est un autre critère d'inclusion exigé pour l'essai ouvert. Il s'agit d'une résistance aux traitements antidépresseurs antérieurs.

Les participants des deux essais ont été, également, choisis sur base de critères d'exclusion :

- Des cas de psychose dans l'entourage familial ou chez le patient même
- Un état de santé vulnérable
- Une tentative de suicide
- Une grossesse
- Une IRM contre-indiquée

De plus, dans l'essai contrôlé randomisé en double-aveugle, deux autres critères d'exclusion ont été pris en compte :

- Une contre-indication à l'utilisation d'ISRS
- Un traitement antérieur à l'escitalopram

6.2.1.1. Essai ouvert

Le premier essai clinique est un essai ouvert mené en 2015 dans lequel 19 patients d'âge moyen de 42,75 ans et ayant une dépression résistante ont subi un examen d'imagerie médicale, à savoir une IRMf ainsi qu'une évaluation clinique avant et un jour après l'administration de 25 mg de psilocybine. Durant l'IRMf, les patients ont du garder les yeux fermés. Ces patients se sont vus administrer 10 mg de psilocybine suivie, 7 jours après, d'une dose de 25 mg de psilocybine et ce, par voie orale (*figure 12*). A 3 mois et à 6 mois, les patients ont, de nouveau, été évalués cliniquement, à distance, sur l'efficacité du traitement. 25% des participants de cet essai ont, auparavant, consommé des substances psychédéliques. Le critère d'évaluation primaire utilisé est l'inventaire dépressif de Beck (BDI). L'analyse a porté sur 16 participants. En effet, 3 participants ont été exclus de l'analyse suite à de forts mouvements de la tête lors de l'IRMf (*figure 11*).

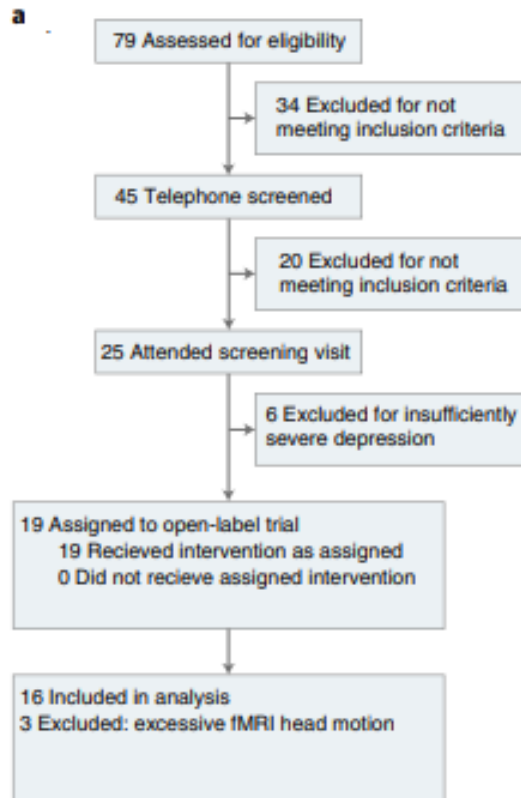


Figure 11 – Schéma de recrutement des participants

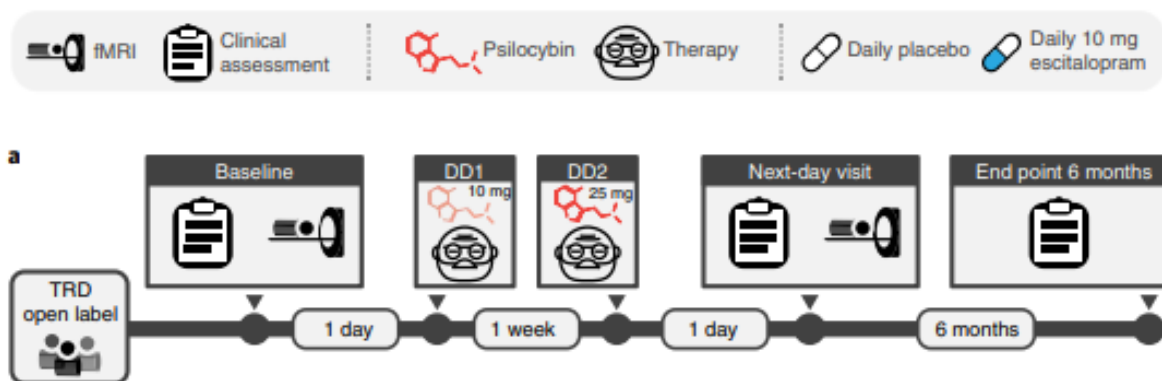


Figure 12 - Design de l'étude

6.2.1.2. Essai contrôlé randomisé

Le deuxième essai clinique est un essai de phase II contrôlé randomisé en double aveugle mené en 2019 avec comme comparateur l'escitalopram. Les chercheurs ont divisé les patients souffrants de dépression majeure en deux groupes (*figure 13*) :

- Un groupe de 30 participants recevant, par voie orale, 25 mg de psilocybine au jour 1 et 25 mg de psilocybine trois semaines après. A côté de cela, les participants prenaient quotidiennement le placebo durant plus de 6 semaines. Il s'agit du bras psilocybine (*figure 14*). Les participants avaient un âge moyen de 44,5 ans.

- Un groupe de 29 participants recevant, par voie orale, 1 mg de psilocybine au jour 1 et 1 mg de psilocybine trois semaines après. A côté de cela, les participants prenaient quotidiennement de l'escitalopram (10-20 mg) durant plus de 6 semaines. Il s'agit du bras escitalopram (*figure 14*). L'âge moyen des participants est de 40,9 ans.

31% des participants du « bras psilocybine » et 24% des participants du « bras escitalopram » ont déclaré avoir déjà eu recours aux psychédéliques. Tous les participants avaient connaissance du fait qu'ils recevaient de la psilocybine. Toutefois, ils n'avaient aucune information quant à la dose. Les patients ont eu une IRMf avant la première prise de psilocybine et au cours de l'étude. Le critère d'évaluation secondaire utilisé est l'inventaire dépressif de Beck (*figure 15*).

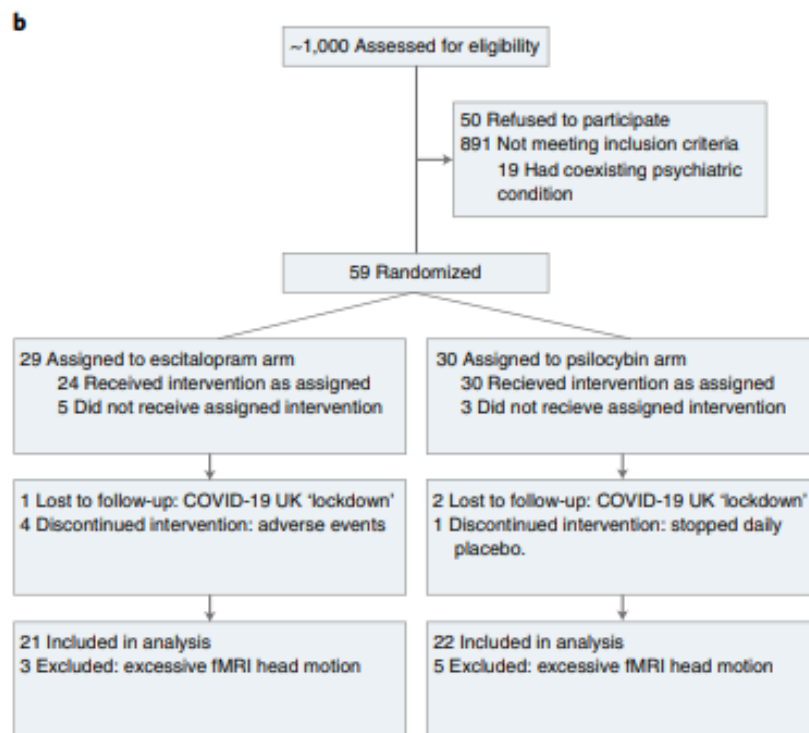


Figure 13 - Schéma de recrutement des participants

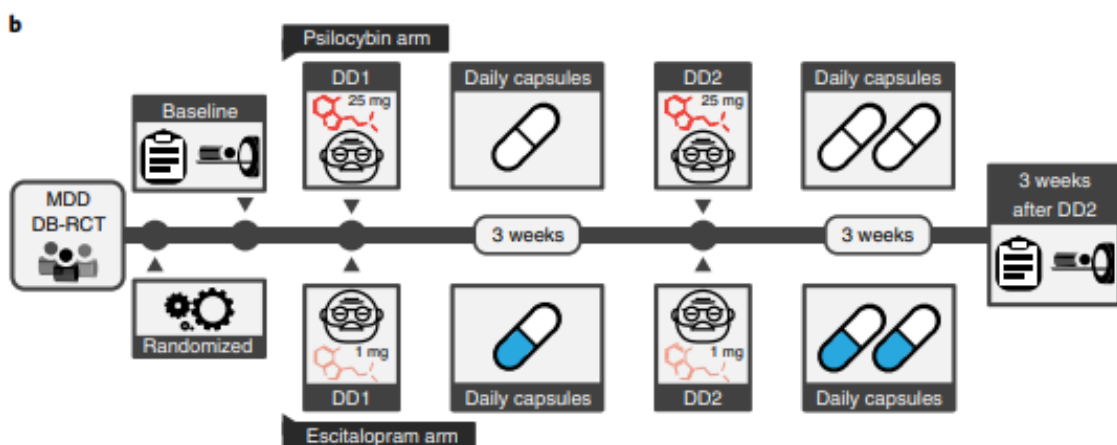


Figure 14 - Design de l'étude

6.2.2. Résultats

Nous remarquons, suite à la prise de psilocybine, une interconnexion plus importante dans les « réseaux fonctionnels d'ordre supérieur riches en récepteurs 5-HT_{2A} ». La psilocybine augmenterait, selon les analyses de l'IRMf, l'intégration des réseaux cérébraux. Quant à l'escitalopram, ce dernier ne serait pas responsable d'un changement d'interconnexion au niveau des réseaux cérébraux.

6.2.2.1. Essai ouvert

La psilocybine, selon les résultats de cet essai ouvert, posséderait bien un effet antidépresseur rapide. Initialement, le score moyen BDI était de 34,81. Cela correspond à une dépression sévère. En effet, les scores BDI ont chuté de façon significative de -21,0 points une semaine après la prise de psilocybine (IC95% -27,30 à -14,71 et P<0,001). Six mois plus tard, une différence significative de -14,19 points est toujours observée (IC95% -21,29 à -7,09 et P<0,001).

De plus, les chercheurs soulèvent le fait que les réseaux cérébraux auraient une modularité réduite suite à un traitement à la psilocybine (différence moyenne égale à -0,29 (IC95% 0,07 à 0,50)). Ceci résulte en une augmentation de l'interconnexion fonctionnelle des réseaux cérébraux et en une amélioration de l'état clinique. Cette dernière hypothèse a été affirmée grâce au calcul des corrélations de Pearson entre la modularité cérébrale après traitement et les scores BDI après une semaine, trois mois ainsi que six mois.

Le réseau DMN est impliqué dans les phénomènes d'introspection et de pensée autoréférentielle. Or, de nombreuses études ont affirmé qu'une corrélation entre le recrutement excessive du DMN et le trouble dépressif existait. D'une part, dans l'essai ouvert, les chercheurs avaient affirmé que le réseau DMN était moins recruté un jour après l'administration de psilocybine. D'autre part, la psilocybine augmenterait, dès le jour 1, l'intégration entre différents réseaux (DMN et EN ; DMN et SN). Tout cela contribuerait à une amélioration des symptômes de la dépression (*figure 16*).

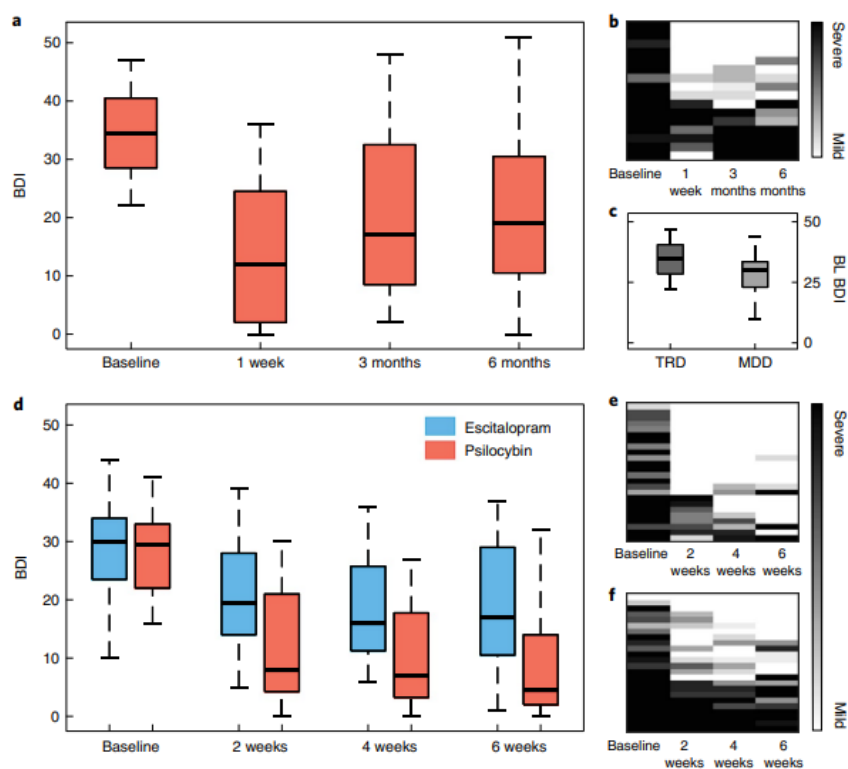


Fig. 3 | Beck depression inventory scores. **a**, Open-label trial box plots of BDI scores of patients with TRD across time points. **b**, Qualitative raster plots of individual patient's BDI score for each time point (columns). **c**, Baseline BDI of patients with TRD in the open-label trial was significantly greater than that in patients with MDD in the DB-RCT ($t_{57} = 3.01$, 95% CI 2.18 to 10.88, $P = 0.013$, $d = 0.83$). **d**, DB-RCT BDI scores from each study arm and time point. **e, f**, Qualitative raster plots of individual patient's BDI for each time point for the psilocybin arm (**e**) and escitalopram arm (**f**). The box plot central marks represent the group median, the box edges represent the 25th to 75th percentiles and the whiskers extend to the data range. Independent samples of $n = 16$ TRD were used in **a** and alongside $n = 43$ MDD in **c**, of which $n = 21$ in the escitalopram arm and $n = 22$ in the psilocybin arm are displayed in **d**. The rows from each qualitative raster plot were ordered by the sum BDI score across time points.

Figure 15 - Echelle dépressif de Beck

6.2.2.2. Essai contrôlé randomisé

En se basant sur les scores BDI, la psilocybine serait plus efficace en termes de diminution de la gravité des symptômes que l'escitalopram.

Le score BDI de base était plus faible que celui observé dans l'essai ouvert dû probablement au fait que le TRD faisait partie des critères d'inclusion dans l'essai ouvert et non dans l'essai randomisé.

L'escitalopram ne réduirait pas la modularité cérébrale par rapport aux valeurs de base tandis que la psilocybine aurait cette action trois semaines après l'initiation du traitement à la psilocybine (*figure 17*). La différence moyenne est de $-0,39$ (IC95% $-0,75$ et $-0,02$). La dépression peut être engendrée par un changement de la dynamique fonctionnelle. Celle-ci peut, en effet, être réduite lors de troubles dépressifs. La prise de psilocybine permettrait un changement de flexibilité dynamique entre les différents réseaux cérébraux. Ceci a été affirmé

grâce à l'IRMf. Il existe une corrélation, pour le bras psilocybine, entre ce changement de la dynamique fonctionnelle et les scores BDI. Ce n'est pas le cas pour l'escitalopram.

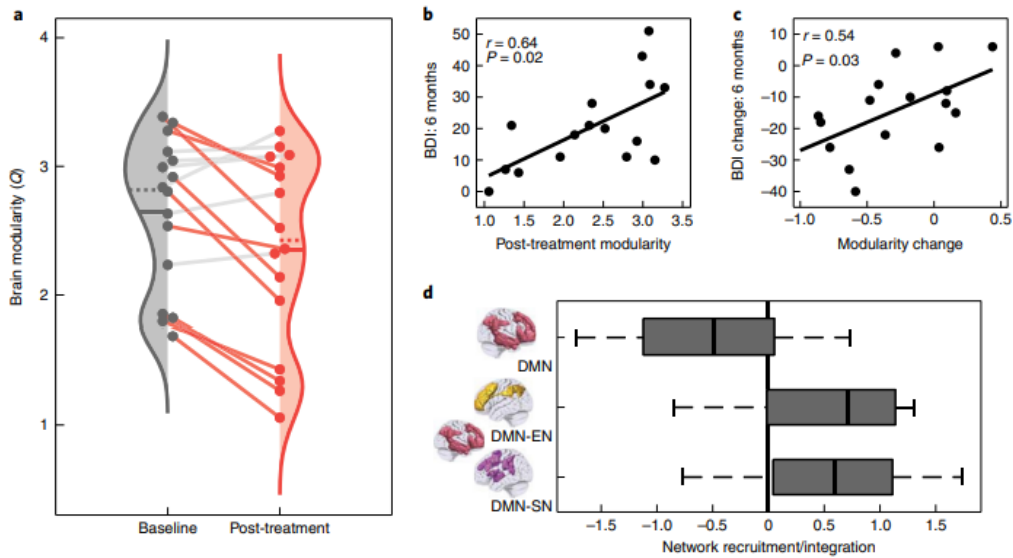


Fig. 4 | Responses of patients with TRD to psilocybin therapy relate to increases in brain network integration. **a**, Brain modularity (normalized Q) significantly reduced, indicating a global increase in brain network integration following psilocybin therapy in patients with TRD ($t_{15} = 2.87$, 95% CI 0.07 to 0.50, $P = 0.012$, $d = 0.72$). The solid and dotted lines represent the mean and median, respectively. Patient's data are connected by solid lines and rendered in color if modularity decreased. **b**, Absolute post-treatment scan modularity correlated with absolute BDI scores at the 6 months primary end point ($r_{14} = 0.64$, 95% CI 0.29 to 0.84, $P = 0.023$, FDR-corrected). **c**, Post-treatment change in brain modularity significantly correlated with treatment response (BDI, baseline – 6 months) ($r_{14} = 0.54$, 95% CI 0.14 to 0.78, $P = 0.033$). **d**, DMN (red) recruitment decreased ($t_{16} = -2.99$, 95% CI -0.92 to -0.15 , $P = 0.009$, $d = 0.75$) and its between-network integration with the EN (gold) ($t_{15} = 3.01$, 95% CI 0.15 to 0.90, $P = 0.01$, $d = 0.75$) and SN (purple) ($t_{15} = 2.89$, 95% CI 0.14 to 0.95, $P = 0.01$, $d = 0.72$) increased following psilocybin therapy (all FDR-corrected). The box plot central marks represent the group median, the box edges represent the 25th to 75th percentiles and the whiskers extend to the data range. Independent samples of $n = 16$ TRD were used in **a-d**.

Figure 16 – Augmentation de l'intégration des réseaux cérébraux

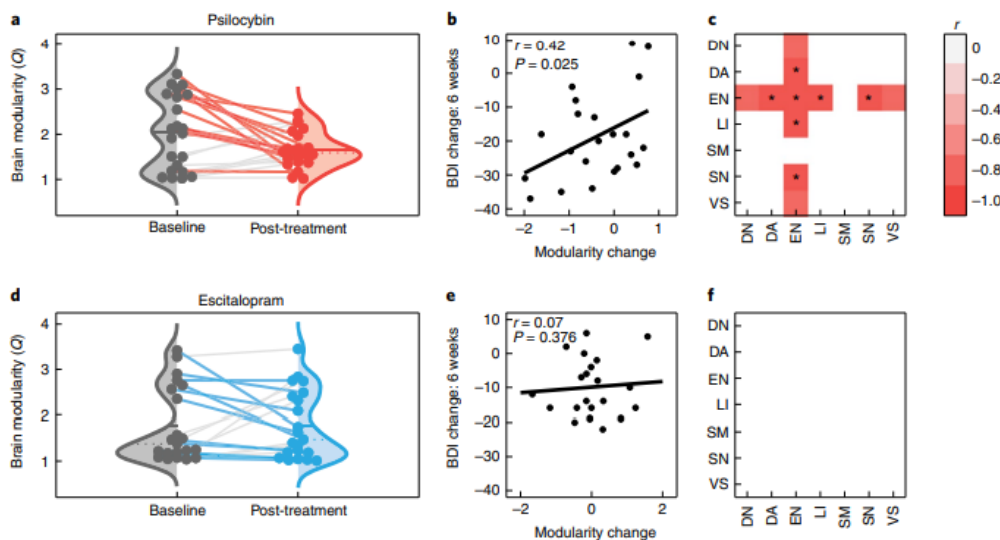


Fig. 5 | Increased global brain network integration correlates with treatment response following psilocybin, but not following escitalopram. **a**, Significant decreases in brain network modularity (normalized Q), indicating greater brain network integration following psilocybin therapy ($t_{21} = -2.20$, 95% CI -0.75 to -0.02 , $P = 0.039$, $d = 0.47$). The solid and dotted lines on the distributions represent the mean and median, respectively. Individual patient data are represented and connected with solid lines between sessions that are rendered with color if modularity decreased between sessions. **b**, Post-treatment change in brain modularity significantly correlated with the treatment response primary end point (BDI, baseline – 6 weeks) ($r_{20} = 0.42$, $P = 0.025$, one-tailed). **c**, Significant correlations between increased dynamic network flexibility and the psilocybin primary end point treatment response (BDI, baseline – 6 weeks) are colored (white, $P > 0.05$; *survives FDR correction). The EN exhibited the largest correlation ($r_{20} = -0.76$, 95% CI -0.90 to -0.50 , $P = 0.001$). **d-f**, The equivalent analyses of brain network modularity in the escitalopram arm did not show significant session differences (**d**), relationship to individual treatment response (**e**) or network flexibility (**f**). $n = 22$ independent psilocybin arm samples are displayed in **a-c** and $n = 21$ independent escitalopram arm samples are displayed in **d-f**. DN, default mode network; DA, dorsal attention; EN, executive network; LI, limbic; SM, somatomotor; SN, salience network; VS, visual.

Figure 17 – Comparaison des résultats à l'escitalopram

6.2.3. Discussion

Les deux essais ont permis une meilleure compréhension des mécanismes de la psilocybine quant à son efficacité antidépressive. L'essai ouvert ainsi que l'essai en double aveugle ont conclu à une corrélation entre la diminution de la modularité cérébrale suite à la prise de psilocybine et l'amélioration de l'état clinique des patients dépressifs. L'antidépresseur classique, escitalopram, appartenant à la classe des ISRS, n'aurait, lui aucune action sur la modularité du cerveau.

Les chercheurs ont réalisé des analyses univariées supplémentaires de masse plus traditionnelles. Les résultats obtenus allaient de pair avec ce qui a été démontré. Cela prouve que la méthode analytique était fiable et que les résultats ne sont pas seulement dus à un « effet de report » ou à l'effet aigu de la psilocybine.

Dans l'essai contrôlé randomisé, un des points forts est l'utilisation de l'escitalopram comme comparateur.

Quant aux effets confondants, il est important de noter que des mouvements de la tête peuvent biaiser l'interprétation de l'IRMf. C'est pourquoi les chercheurs ont été attentifs à cela lors de l'inclusion des patients.

Une autre force à noter est que les données d'IRMf proviennent d'un protocole « yeux fermés ». En effet, il a été demandé aux patients de bien garder les yeux fermés durant l'IRMf.

Ensuite, le choix de l'échelle dépressif de Beck semble judicieux. En effet, cette échelle tient compte d'un ensemble important de symptômes dépressifs et du biais cognitif négatif associé à la dépression.

Mais encore, les deux essais possèdent des différences qui permettent de confirmer davantage la pertinence des résultats. Une première différence repose sur le niveau de sévérité de dépression au départ des deux essais. Les patients ayant participé à l'essai ouvert possédaient un niveau de sévérité plus élevé que ceux participant à l'essai randomisé en double aveugle. Cela est probablement dû au critère d'inclusion TRD supplémentaire de l'essai ouvert. Une autre différence se situe dans l'analyse IRMf après le traitement. En effet, dans l'essai ouvert, cette analyse a eu lieu le lendemain de l'administration des 25 mg de psilocybine et a été réalisée

à l'aide d'une bobine de tête à 12 canaux. Le temps de répétition était de deux secondes. En revanche, dans l'essai contrôlé randomisé, l'analyse IRMf post-traitement a eu lieu seulement à trois semaines après la deuxième dose de psilocybine. Une bobine de tête à 32 canaux a servi à cette analyse. Le temps de répétition était, cette fois-ci, de 1, 25 secondes.

Notons que ces deux essais possèdent toutefois des limites. Il n'est pas possible de certifier que les résultats obtenus grâce à l'IRMf étaient seulement dus à la psilocybine. Il se pourrait que des mécanismes psychologiques exercent une influence dans la diminution de la modularité du cerveau entre-autres. Des études de phase III randomisées sont nécessaires.

Les patients ont reçu comme instruction de bien garder les yeux fermés durant l'IRMf. Outre les avantages que cela comporte, il serait nécessaire de réaliser d'autres IRMf avec un protocole dit yeux ouverts. En effet, lors d'une IRMf réalisée avec les yeux fermés, le risque de sommeil augmente. Or, ici, il n'est pas possible d'exclure le sommeil. Toutefois, selon les auteurs, le sommeil ne serait probablement pas un facteur de confusion du critère de mouvements de la tête.

Finalement, il est important de noter qu'il existe une corrélation entre le niveau de gravité de la dépression et la connectivité entre les réseaux DMN-EN et DMN-SN. L'étude ouverte a, effectivement, pu remarquer des changements dans la cartographie du réseau qui n'ont pas été répétés dans l'essai randomisé. Ces changements pourraient être davantage importants chez des patients atteints d'une dépression plus sévère ou alors exister seulement sur une courte durée c'est-à-dire après l'administration de psilocybine.

6.2.4. Conclusion

L'usage de psilocybine pourrait potentiellement devenir une approche médicamenteuse future dans le traitement de la dépression résistante. Les résultats obtenus sont favorables. Le biomarqueur que les chercheurs ont choisi est fiable.

La psilocybine exercerait une action antidépressive plus importante que celle observée avec l'escitalopram. Les IRMf ont révélé une diminution de la modularité cérébrale chez les patients atteints de dépression majeure. Une interconnexion entre les réseaux fonctionnels riches en récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} était plus importante dans le groupe ayant reçu la psilocybine par rapport au groupe ayant reçu l'escitalopram.

6.3. Étude clinique de Joséphine Marschall et coll. (2022) (Marschall, Fejer et coll. 2022)

6.3.1. Méthode

L'étude clinique présentée ici est une étude pré-enregistrée sur des êtres humains qui appartient à un projet de collaboration entre plusieurs équipes de chercheurs. Il s'agit d'une étude en double aveugle croisé. Le comparateur est un placebo. L'Open Science Framework (OSF) est l'outil permettant d'avoir accès aux données concernant le pré-enregistrement du projet ainsi qu'aux données de l'étude. L'étude a été validée par le comité d'éthique local de l'Université d'Amsterdam.

Le but de l'étude clinique réalisée par l'équipe de chercheurs était de déterminer si la psilocybine à des doses sub-hallucinogènes pouvaient avoir un intérêt dans le traitement du trouble dépressif entre-autres. La question que les chercheurs se sont posée est de savoir si, aux microdoses, la conscience interoceptive était modifiée. L'autre objectif de l'étude est de déterminer si les symptômes associés à la dépression étaient réduits suite à la prise, à répétition, durant 3 semaines, de microdoses constantes de psilocybine. Une microdose correspond à entre 5 et 10% de la dose usuelle.

L'échelle Depression Anxiety Stress Scale - 21 (DASS-21) est utilisée pour l'évaluation de l'effet sur l'humeur. La tâche émotionnelle go/no-go permet de juger l'effet sur les émotions. La tâche émotionnelle go/no-go consiste en la diffusion d'images de visages présentant différentes expressions émotionnelles (triste, neutre, craintif, en colère, heureux). Lors des stimuli go, les patients doivent répondre de manière aussi rapide que possible en appuyant sur une touche. Dans les stimuli no-go, un indice indique au patient qu'il ne doit pas réagir. L'intervalle de temps entre chaque stimulus était de 1000 ms. Finalement, la conscience corporelle interoceptive est évaluée grâce à la Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness Scale (MAIA).

Les participants de l'étude ont été sélectionnés pour ne pas répondre aux critères d'exclusion suivants :

- Diagnostic confirmé, du patient lui-même ou de ses parents, de schizophrénie, de psychose, de manie ou de trouble borderline
- Consommation abusive de substances psychoactives
- Prise actuelle de médicaments

- Une barrière de la langue (anglais)
- De graves problèmes de santé

Durant deux semaines avant le début de la prise de microdoses, les participants ont dû ne consommer aucun psychotrope de leur propre gré et ce, jusqu'à la fin de l'étude c'est-à-dire durant une période de deux mois. L'administration des doses de psilocybine (ou du placebo) se faisait, en aveugle, trente minutes à trois heures avant la session en laboratoire. Chaque participant s'administrait lui-même cinq doses par bloc. Cinq à sept doses doivent être prises en l'espace de trois semaines et espacées de minimum un jour entre elles (*figure 18*).

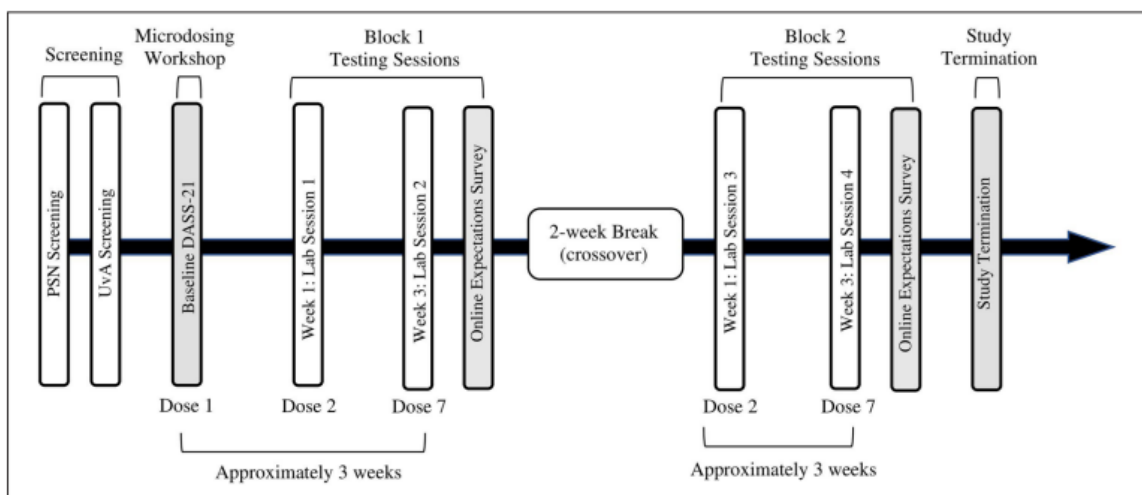


Figure 18 - Design de l'étude

Au cours de l'étude, le nombre de participants a diminué. Certains ont abandonné pour des raisons non connues. D'autres ont été exclus car n'ont pas respecté les directives comportementales.

Les sessions S1 et S3 sont composées de 29 femmes parmi les 52 participants ayant un âge compris entre 29 et 60 ans. Quant aux sessions S2 et S4, celles-ci sont composées de 44 participants dont 21 femmes ayant un âge entre 20 et 60 ans. Les participants ont chacun préparé leurs sept microdoses correspondant à un sachet. Après randomisation des sachets, les participants ont soit reçu deux sachets contenant de la psilocybine, soit reçu deux sachets contenant le placebo.

Le premier sachet a été administré lors des trois premières semaines. Il s'agit du bloc 1. Ensuite, après deux semaines de pause, les participants ont consommé le deuxième sachet durant la

deuxième période de trois semaines appelée le bloc 2. Suite à chaque bloc, les participants étaient invités à deviner s'ils avaient ingéré le composé actif ou le placebo.

Le temps de la concentration plasmatique maximale (Tmax) des microdoses est atteint 1,5 heures après l'administration orale. C'est pourquoi les sessions de laboratoire ont lieu 1,5 heures après l'ingestion. A chaque session, les patients ont été évalués de façon différente (*tableau 4*). Par exemple, trente minutes après l'administration de la deuxième dose de psilocybine ou de placebo, les participants ont dû remplir le questionnaire d'évaluation multidimensionnelle de la conscience interoceptive. Trente minutes après la septième dose, les participants ont été évalués via la DASS-21 et la Emotional Go/No-Go.

Tableau 4 – Outils utilisés à chaque session

Session	Block	Dose	Instruments
Baseline	0	0	DASS-21
S1	B1	2	MAIA
S2	B1	7	DASS-21; Emotional Go/No-Go
S3	B2	2	MAIA
S4	B2	7	DASS-21; Emotional Go/No-Go

Les microdoses étaient, en réalité, 0,7 g de champignons Psilocybes Galindoi séchés. 0,7 g de truffes séchées contient plus ou moins 1,5 mg de psilocybine.

6.3.2. Résultats

La sous-échelle dépression de la DASS-21 indique un coefficient alpha de Cronbach de 0,79 pour le premier bloc ainsi que pour le second. Les scores moyens de base, de la condition psilocybine et de la condition placebo se situent dans un « range » normal (*tableau 5*).

Tableau 5 – Scores des différentes sous-échelles DASS-21 en fonction des conditions

Symptom	Condition	Mean	SD	n
Depression	Baseline	9.35	7.53	40
	Psilocybin	5.41	4.26	44
	Placebo	5.36	4.84	44
Anxiety	Baseline	8.05	6.27	40
	Psilocybin	3.82	3.25	44
	Placebo	5.05	4.60	44
Stress	Baseline	16.50	7.75	40
	Psilocybin	9.96	5.41	44
	Placebo	11.05	7.19	44

DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale-21; SD: standard deviation.
 The scale range for depression is as follows: 0–9='normal', 10–13='mild', 14–20='moderate', 21–27='severe', 28 + ='extremely severe'.
 The scale range for anxiety is as follows: 0–7='normal', 8–9='mild', 10–14='moderate', 15–19='severe', 20 + ='extremely severe'.

La psilocybine, selon les résultats de l'étude clinique, à des microdoses, en comparaison au placebo, n'aurait pas d'impact sur les symptômes de la dépression ($F(1,43) = 0,59, p=0,45, \eta^2=0,006$). D'autres analyses telles que la statistique bayésienne ou celle corrigée par Bonferroni, appuient ce résultat. L'ordre des blocs n'a pas d'influence sur les résultats observés. De même, la condition (placebo/psilocybine) et l'ordre des blocs n'ont pas d'influence sur les temps de réaction obtenus lors des tâches émotionnelles go/no-go. L'hypothèse émise par les chercheurs stipulant que les temps de réaction pour les stimuli négatifs sont augmentés n'a pas été confirmée.

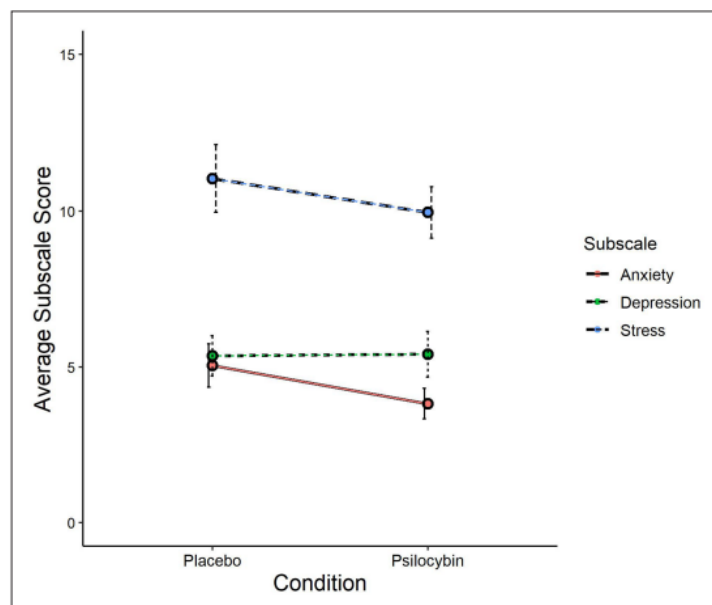


Figure 19 - Scores des sous-échelles de la DASS-21 en fonction de la condition

Une analyse de puissance post hoc fut réalisée dans le but d'évaluer la puissance de la tâche émotionnelle. La puissance obtenue n'était que de 0,12. Les chercheurs ont, cependant, sur base d'autres études antérieures, supposé qu'une augmentation des temps de réaction de 15% face aux stimuli négatifs et de 10% face aux stimuli neutres pourraient avoir lieu suite à la prise de psilocybine. Pour observer cela, il faudrait un groupe de 40 personnes. La puissance β est dans ce cas de 0,96 ($d=0,12$ pour le lien condition/émotion ; $p<0,05$). Cette analyse est hypothétique dû au manque de données.

En ce qui concerne le test MAIA, aucune variation n'a été relevée en fonction de la condition pour les différentes sous-échelles concernées (conscience émotionnelle, écoute corporelle, autorégulation). Toutefois, l'ordre des blocs possède un effet selon la statistique fréquentiste.

A propos de la conscience émotionnelle ($t(62)=3,08$, $p=0,024$, $d=0,78$, $BF_{10}=12,02$) et de l'autorégulation ($t(62)=3,19$, $p=0,02$, $d=0,80$, $BF_{10}=15,85$), il existe une différence statistiquement significative entre la condition psilocybine et la condition placebo pour le bloc 1. Les scores du groupe placebo-first sont plus élevés. Ceci est observé en tenant compte de la correction de Bonferroni. Ce n'est pas le cas pour le bloc 2 où cette tendance n'est pas significative.

Les analyses du test DASS-21 ont été réalisées sur 40 participants ayant respecté de manière correcte les directives comportementales. En comparant les scores des sous-échelles (dépression, anxiété et stress), les auteurs ont pu relever une différence statistiquement significative entre la condition placebo et la condition psilocybine ($F(2, 78) = 14,03$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,109$, $BF_{10} = 1,44e+6$). L'ordre des blocs n'avait, cependant, aucune influence (*tableau 6*).

Tableau 6 – Comparaison des sous-échelles DASS-21 en fonction des conditions et de l'ordre des blocs

	Block-order	Subscale	Measure 1	Measure 2	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	Cohen's <i>d</i>	BF_{10}
Block 1	Psilocybin first	Depression	Baseline	Psilocybin condition	3.42	19	0.04	0.76	14.62
	Placebo first	Depression	Baseline	Placebo condition	3.71	28	<0.001	0.69	36.57
	Psilocybin first	Anxiety	Baseline	Psilocybin condition	3.04	19	0.08	0.681	7.19
	Placebo first	Anxiety	Baseline	Placebo condition	3.04	28	0.06	0.57	8.12
	Psilocybin first	Stress	Baseline	Psilocybin condition	4.57	19	<0.001	1.02	142.99
	Placebo first	Stress	Baseline	Placebo condition	4.07	28	<0.001	0.76	84.43
Block 2	Psilocybin first	Depression	Baseline	Placebo condition	2.45	19	0.29	0.55	2.5
	Placebo first	Depression	Baseline	Psilocybin condition	1.32	28	1.00	0.25	0.43
	Psilocybin first	Anxiety	Baseline	Placebo condition	2.01	19	0.62	0.46	1.36
	Placebo first	Anxiety	Baseline	Psilocybin condition	2.99	28	0.07	0.55	7.22
	Psilocybin first	Stress	Baseline	Placebo condition	2.78	19	0.14	0.62	4.45
	Placebo first	Stress	Baseline	Psilocybin condition	3.0	28	0.07	0.56	7.4

DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale-21.

Pour la sous-échelle de la dépression, la différence observée entre la ligne de base et le bloc 1 est bien significative. Tandis qu'entre la ligne de base et le bloc 2, cette différence n'est pas significative. Les résultats obtenus pour les échelles DASS-21, MAIA ainsi que pour la tâche émotionnelle go/no-go ne dépendent pas du sexe.

Finalement, les patients n'ont pas su déterminer, de façon statistiquement significative, s'ils avaient pris la psilocybine ou un placebo dans leur propre condition suite au bloc 1 ($\chi^2(2) = 4.89$, $p=0.09$). Après le bloc 2, la condition a pu être déterminée par les participants ($\chi^2(2)=13,71$, $p=0,001$).

6.3.3. Discussion

Les hypothèses de départ émises sur la prise de microdoses de psilocybine sont une réduction de la sévérité de la dépression, une augmentation du temps de réaction face aux stimuli négatifs et de la conscience corporelle interoceptive. L'étude a démontré que la conscience interoceptive n'était pas influencée par le microdosage de psilocybine. L'ordre des blocs avait, néanmoins une influence.

La tâche émotionnelle n'a pas démontré un effet du microdosage supérieur au placebo. La réduction de la sévérité de la dépression n'a également pas été démontrée. Les résultats sont, par conséquent, en contradiction avec ceux provenant d'autres études cliniques antérieures. Cela peut être dû à plusieurs raisons. En effet, les participants n'étaient inclus dans l'essai que si leur état de santé était jugé comme bon avec des symptômes d'anxiété et de dépression dits « normaux ». L'état de ces patients n'a donc pas pu être amélioré de façon statistiquement significative. Il s'agit d'un biais de sélection.

Certains participants ont abandonné l'étude pour des raisons méconnues. Cela constitue également un biais de sélection car seuls les participants ayant une motivation importante n'ont pas abandonné. En effet, il aurait été important de déterminer les raisons de l'abandon.

Le nombre de participants était plus faible par rapport aux études observationnelles en cours ce qui limite la puissance de l'essai clinique.

Les patients ont consommé des truffes Galindoi qui contenaient de la psilocybine. Il se peut que d'autres composés contenus dans la truffe aient une influence. Les lots de truffes peuvent varier naturellement entre eux. De plus, la dose exacte ingérée de psilocybine n'est pas déterminée avec précision pour chaque patient. C'est pourquoi l'administration de la psilocybine seule aurait été plus appropriée.

Pour affirmer, avec certitude, l'intérêt de la psilocybine à des microdoses, des études cliniques supplémentaires incluant des patients n'ayant eu aucune expérience antérieure avec des substances psychédéliques sont nécessaires. La majorité des participants avaient déjà eu une expérience avec la psilocybine. Il se peut que ceux-ci aient été désensibilisés. La rupture de l'aveugle a été, également, chose aisée chez beaucoup de participants.

Il serait également intéressant de réaliser une étude avec un microdosage sur une durée plus longue. Citons l'exemple des antidépresseurs sérotoninergiques, leur effet ne se manifeste que quelques semaines après le début de leur utilisation.

En outre, la réduction des symptômes dépressifs fut observée peu importe la condition. Par conséquent, l'effet placebo est à prendre en compte.

6.3.4. Conclusion

Les études réalisées sur l'intérêt du microdosage des substances psychédéliques sont contradictoires. Cela peut être dû aux modèles des études qui diffèrent entre eux. De plus, les résultats observés chez le rat sont différents de ceux observés chez l'Homme.

Cette étude n'a pas démontré l'intérêt du microdosage de la psilocybine dans le traitement du trouble dépressif.

7. Discussion

Actuellement, nous sommes confrontés à un problème de santé public qui est la dépression. Et parmi tous ces cas de patients atteints de cette principale cause d'invalidité, environ 30% d'entre eux souffrent de dépression résistante (Gaynes, Warden et coll. 2009). Ce problème sanitaire a particulièrement attiré l'attention des scientifiques ces dernières années. De ce fait de nombreuses études ont été menées à ce sujet.

En tant que futur professionnel dans les sciences pharmaceutiques, je serai inéluctablement amenée à aider des personnes qui soignent leur dépression à l'aide de traitements pharmacologiques et qui parfois veulent comprendre et savoir pourquoi ils ne répondent à aucun traitement et est-ce qu'il existe des alternatives. La question, entre-autres, qui s'est posée au sein de la communauté scientifique est la suivante : « La psilocybine permet-elle de traiter la dépression résistante ? ».

Les trois études détaillées sur base desquelles nous avons réalisé ce travail n'apportent pas de réponse claire et précise à ce sujet. Chaque auteur aboutit à ses propres conclusions. L'étude de Goodwin et de ses collaborateurs affirment que l'administration d'une dose de 25 mg aux patients souffrant de dépression résistante a permis une diminution, trois semaines plus tard, du

score MADRS de façon non négligeable (Goodwin, Aaronson et coll. 2022). La seconde étude analysée dans ce mémoire démontre également une réponse favorable à la psilocybine (Daws, Timmermann et coll. 2022). Toutefois, la dernière étude détaillée ne démontre pas l'intérêt de la psilocybine aux microdoses dans le traitement de la dépression résistante (Marschall, Fejer et coll. 2022).

Afin d'affirmer l'intérêt ou non de la psilocybine dans ce cadre-là, il faudrait considérer des échantillons de plus grande taille dans le but d'augmenter le pouvoir statistique.

Les résultats des trois études détaillées dans ce travail diffèrent entre eux. Différents facteurs peuvent expliquer cela tels qu'une différence de critères d'inclusion et d'exclusion, des bases de données différentes, un diagnostic de la dépression différent, etc. Nous comprenons par là, que les résultats ne peuvent pas être réellement comparables. Afin de répondre de la manière la plus objective possible à cette question il faudrait que les critères ainsi que les bases de données se rejoignent.

Ensuite, il n'existe pas de marqueur biologique ayant une sensibilité et une spécificité de 100% pour diagnostiquer la dépression. Nous ne pouvons pas assurer un diagnostic sûr et totalement fiable de dépression résistante à l'heure actuelle.

En outre, la question que l'on pourrait se poser concerne l'influence de l'autosélection et des attentes positives de la part des patients. Ceci pourrait constituer un biais. En effet, il se peut que les patients soient sujets à un effet placebo au début du traitement suite à des attentes élevées ou pas de résultats. Il faut également prendre en compte le biais de sélection qui empêcherait la généralisation des résultats aux différents groupes ethniques.

Une question que l'on pourrait se poser également est : « Les patients consommant de la psilocybine peuvent-ils développer une dépression ? ». L'humeur est régulée, en partie, via la neurotransmission sérotoninergique.

Nous estimons dans tous les cas que, même si, dans un futur proche, la psilocybine ne devient pas un traitement pour le trouble dépressif résistant, il faudrait poursuivre les recherches dans ce sens.

8. Conclusion

La dépression est un trouble mental dont de plus en plus de personnes souffrent. Les statistiques démontrent clairement que nous assistons à un pic de cas lié à la crise du COVID-19. Il s'agit d'une pathologie curable. Toutefois, chez certains patients, nous observons des formes de dépressions résistantes c'est-à-dire qui ne répondent pas ou très peu aux traitements médicamenteux.

La psilocybine est un composé retrouvé essentiellement dans les champignons hallucinogènes. L'usage primaire de ce composé reste souvent récréatif. Néanmoins, de nombreuses études sur la psilocybine voient le jour et tendent à affirmer un possible intérêt dans le traitement du trouble dépressif résistant.

L'augmentation de l'incidence de la dépression ainsi que le manque de traitement pour la dépression résistante constituent un souci sociétal. L'intérêt que l'ensemble des scientifiques portent à cela se fait grandissant.

Ces dernières années l'usage thérapeutique des psychédéliques a suscité de nombreux débats au sein de la communauté scientifique. La question de notre mémoire est la suivante : « La prise de psilocybine permet-elle de traiter la dépression résistante ? »

Dans ce travail, nous avons consulté de nombreuses sources bibliographiques récentes et d'autres plus anciennes pour tenter d'apporter un peu plus d'éclairage sur cette question-là. Cependant, nous ne pouvons pas conclure quant à l'usage de la psilocybine pour traiter la dépression car les résultats diffèrent d'une étude à l'autre.

D'autres études plus approfondies seront nécessaires. Celles-ci devront être réalisées sur base de critères d'inclusion et d'exclusion comparables.

9. Démarche de la recherche bibliographique

En assistant à un cours du Professeur De Timary traitant des dépendances, le chapitre portant sur la relation entre alcool et dépression m'a fortement intéressé. J'ai voulu en connaître davantage sur le sujet. J'ai alors décidé de m'adresser au Docteur De Timary, spécialiste de la question. Et au cours d'une entrevue, le Professeur a pu m'orienter dans le choix de mon sujet de mémoire.

J'ai commencé mes recherches grâce au moteur de recherche bibliographique PubMed et plus précisément via le MeSH (Medical Subject Headings). Les mots-clés que j'ai introduits dans le moteur de recherche sont les suivants : « Depression » et « Psilocybin ». L'article de Jason Dean et de Matcheri Keshavan a particulièrement suscité mon attention. Cet article m'a permis d'établir une ligne directrice pour mon travail.

Je suis allée plus en profondeur par la suite en consultant : PubMed, CBIP, KCE, HAS, KCE, Minerva, ...

L'intérêt de la psilocybine suscite de nombreuses réflexions depuis de nombreuses années. C'est pourquoi les articles ont été choisis sans faire attention à la date de publication. Toutefois, les études permettant de déterminer si la psilocybine pouvait avoir un intérêt thérapeutique dans la dépression ont été sélectionnées en fonction de leur date de parution.

10. Bibliographie

• Articles

- Beck, A. T. (2008). "The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates." **The American journal of psychiatry** **165**(8): 969-977.
- Caspi, A., et coll. (2010). "Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits." **The American journal of psychiatry** **167**(5): 509-527.
- Cipriani, A., et coll. (2012). "Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression." **The Cochrane database of systematic reviews** **10**: Cd006533.
- Daws, R. E., et coll. (2022). "Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression." **Nature medicine** **28**(4): 844-851.
- Dean, J. and M. Keshavan (2017). "The neurobiology of depression: An integrated view." **Asian journal of psychiatry** **27**: 101-111.
- Eivindvik, K., et coll. (1989). "Handling of psilocybin and psilocin by everted sacs of rat jejunum and colon." **Acta pharmaceutica** **1**(5): 295-302.
- Fabbri, C., et coll. (2013). "Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art." **Current drug targets** **14**(5): 531-548.
- Felger, J. C. and F. E. Lotrich (2013). "Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications." **Neuroscience** **246**: 199-229.
- Gaynes, B. N., et coll. (2009). "What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression." **Psychiatric services** **60**(11): 1439-1445.
- Geiger, H. A., et coll. (2018). "DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin." **ACS chemical neuroscience** **9**(10): 2438-2447.
- Goodwin, G. M., et coll. (2022). "Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression." **The New England journal of medicine** **387**(18): 1637-1648.
- Hopf, A. and H. Eckert (1974). "Distribution patterns of 14-C-psilocin in the brains of various animals." **Activitas nervosa superior** **16**(1): 64-66.
- Horita, A. and L. J. Weber (1962). "Dephosphorylation of psilocybin in the intact mouse." **Toxicology and applied pharmacology** **4**: 730-737.
- Jastrzebski, M. and A. Bala (2013). "[The impact of psilocybin on visual perception and spatial orientation--neuropsychological approach]." **Psychiatria polska** **47**(6): 1157-1167.
- Kolaczynska, K. E., et coll. (2021). "Development and validation of an LC-MS/MS method for the bioanalysis of psilocybin's main metabolites, psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid, in human plasma." **Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences** **1164**: 122486.
- Marschall, J., et coll. (2022). "Psilocybin microdosing does not affect emotion-related symptoms and processing: A preregistered field and lab-based study." **Journal of psychopharmacology** **36**(1): 97-113.
- Molteni, R., et coll. (2006). "Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions." **The international journal of neuropsychopharmacology** **9**(3): 307-317.
- Niederhoffer, N., et coll. (2016). "Les différentes familles d'antidépresseurs." **Actualités Pharmaceutiques** **55**(561, Supplement): 1-10.
- Pasco, J. A., et coll. (2010). "Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression." **The British journal of psychiatry : the journal of mental science** **197**(5): 372-377.
- Prouzeau, D., et coll. (2022). "Psilocybin Efficacy and Mechanisms of Action in Major Depressive Disorder: a Review." **Current psychiatry reports** **24**(10): 573-581.
- Ray, T. S. (2010). "Psychedelics and the human receptorome." **PLoS One** **5**(2): e9019.
- Schwabe, L., et coll. (2013). "Mineralocorticoid receptor blockade prevents stress-induced modulation of multiple memory systems in the human brain." **Biological psychiatry** **74**(11): 801-808.
- Sheline, Y. I. (2003). "Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain." **Biological psychiatry** **54**(3): 338-352.
- Taliaz, D., et coll. (2010). "Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis." **Molecular psychiatry** **15**(1): 80-92.
- Tylš, F., et coll. (2014). "Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives." **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology** **24**(3): 342-356.

• Livre

- Landry, Y., et coll. (2003). "Pharmacologie – des cibles à la thérapeutique." Dunod ; pp 379

- **Sites internet**

Canada.Ca (2019) – Facteurs de protection et de risque en santé mentale. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/sujets/sante-mentale-et-bien-etre.html> (page consultée le 12 novembre 2022).

Canada.Ca (2022) – Psilocybine et psilocine (champignons magiques). <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/drogues-illicites-et-reglementees/champignons-magiques.html> (page consultée le 1 novembre 2022).

CBIP (2016) – Folia Pharmacotherapeutica Mars 2016, Sevrage éthylique. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=l%E2%80%99alcoholod%C3%A9pendance%7Calcoholod%C3%A9pendance%7Cd%27alcohol%7CL%E2%80%99alcohol%7Cl%E2%80%99alcoholisation%7Cl%E2%80%99alcohol&frag=8375> (page consultée le 11 novembre 2022).

CBIP (2016) – Folia Pharmacotherapeutica Avril 2016, Sevrage éthylique. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=l%E2%80%99alcoholod%C3%A9pendance%7Calcoholod%C3%A9pendance%7Cd%27alcohol%7CL%E2%80%99alcohol%7Cl%E2%80%99alcoholisation%7Cl%E2%80%99alcohol&frag=8375> (page consultée le 11 novembre 2022).

CBIP (2018) – Folia Pharmacotherapeutica Juillet 2018, dépression chez l'adulte : une recommandation de bonne pratique médicale et une méta-analyse. <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F45F07B> (page consultée le 18 octobre 2022).

Emcdda (2013) – Champignons hallucinogènes : fiche drogue. https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms_fr (page consultée le 1 novembre 2022).

HAS (2014) – Définition de l'EDC selon le DSM-5. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/annexe_4_definition_de_ledc_selon_le_dsm-5_proposition_de_traduction.pdf (page consultée le 12 octobre 2022).

Inserm (2019) – Dépression : mieux la comprendre pour la guérir durablement. <https://www.inserm.fr/dossier/depression/#l%E2%80%99%C3%A9lectroconvulsivoth%C3%A9rapie-ou-sismoth%C3%A9rapie> (page consultée le 18 octobre 2022).

INSPQ (2023) – Rapport québécois sur la violence et la santé. <https://www.inspq.qc.ca/rapport-quebecois-sur-la-violence-et-la-sante/la-maltraitance-envers-les-personnes-aines/facteurs-de-risque-et-de-protection> (page consultée le 14 janvier 2023).

Magicismushroomsdispensary.ca (2020) – What’s the Legal Status of Magic Mushrooms and How Does It Affect You ? <https://www.magicmushroomsdispensary.ca/fr/whats-the-legal-status-of-magic-mushrooms-and-how-does-it-affect-you/> (page consultée le 30 octobre 2022).

NIH (2021) – Comprendre le trouble de l’usage de l’alcool. https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/Alcohol-Use-Disorder_French.pdf (page consultée le 16 septembre 2022).

OMS (2021) - Dépression. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> (page consultée le 12 octobre 2022).

OMS (2022) – Alcool. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> (page consultée le 16 septembre 2022).

Psy-92.net (2020) – Le syndrome post hallucinatoire persistant : est-ce grave ? <https://psy-92.net/2020/09/10/syndrome-post-hallucinatoire-persistant/#:~:text=Syndrome%20post%20hallucinatoire%20%3A%20d%C3%A9finitions%20C%E2%80%99est%20un%20trouble,sont%20produites%20suite%20%C3%A0%20l%E2%80%99ingestion%20de%20substances%20hallucinog%C3%A8nes> (page consultée le 6 novembre 2022).

Revue médicale suisse – axe CRH/ACTH. <https://www.revmed.ch/> (page consultée le 12 octobre 2022).

Slate.fr (2022) – Aux Etats-Unis, la consommation de champignons hallucinogènes dépénalisée pour ses vertus thérapeutiques. <https://www.slate.fr/story/232085/restrictions-champignons-hallucinogenes-psilocybine-allegement-etats-unis-traitement-sante-mentale> (page consultée le 21 janvier 2023).

SPF Santé Publique (2017) – Recommandation de Bonne Pratique, la dépression chez l’adulte. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/depression_fr.pdf (page consultée le 12 novembre 2022).

Wikipédia Odds ratio (2022) – Odds ratio. https://fr.wikipedia.org/wiki/Odds_ratio (page consultée le 5 novembre 2022).

Wikipédia (2022) – Psychédélisme. https://fr.wikipedia.org/wiki/Psych%C3%A9d%C3%A9lisme#Drogues_psych%C3%A9d%C3%A9liques (page consultée le 25 octobre 2022).

La dépression est un trouble mental pouvant dans certains cas être résistante aux divers traitements médicamenteux. La psilocybine, agoniste mixte des récepteurs sérotoninergiques, pourrait s'avérer avoir un intérêt thérapeutique dans le traitement de la dépression résistante. Ce composé, servant à la base à un usage récréatif, suscite de nombreux débats au sein de la communauté scientifique.

De nombreux scientifiques se posent, à l'heure actuelle, la question de l'intérêt thérapeutique de la psilocybine dans le traitement de la dépression résistante. Plusieurs études à ce sujet ont été menées ces dernières années.

Dans ce mémoire, nous aborderons une vue d'ensemble du trouble dépressif et de la psilocybine.

Ensuite, les différents mécanismes d'action possibles de la psilocybine seront détaillés.

Finalement, trois essais cliniques seront passés en revue afin de conclure si la psilocybine pourrait servir de traitement, dans un futur proche, de la dépression résistante.

Depression is a mental disorder that in some cases can be resistant to various drug treatments. Psilocybin, a mixed serotonin receptor agonist, may have therapeutic value in the treatment of "treatment-resistant depression". This compound, originally used for recreational purposes, is the subject of much debate in the scientific community.

Many scientists are currently questioning the therapeutic value of psilocybin in the treatment of "treatment-resistant depression". Several studies on this subject have been conducted in recent years.

In this master thesis, we will provide an overview of the depressive disorder and psilocybin.

Then, the different possible mechanisms of action of psilocybin will be detailed.

Finally, three clinical trials will be reviewed to conclude whether psilocybin could be used as a treatment for resistant depression in the near future.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb