

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 21 février 2023

## ***Psilocybine et dépression : retour vers le futur ?***

*Dre H. Richard Lepouriel*

### Contexte

La psilocybine intrigue de nombreuses personnes. Elle est actuellement testée en addictologie, mais aussi pour les troubles de l'humeur et anxieux.

Elle est utilisée depuis très longtemps, depuis au moins 1000 avant EC, par des cultures indigènes diverses, dans un objectif de soin ou de transe religieuse au sens large.

Durant les années 50-60, la synthèse du LSD accélère le nombre d'études cliniques, avec des données très favorables pour traiter les épisodes dépressifs ou anxieux.

En 1970 aux USA, le "*controlled substance act*" coupe l'herbe sous les pieds à la recherche sur les psychédéliques... Depuis une dizaine d'années, les études reprennent pied.

En suisse, le contexte est particulier, voire unique. Il existe un accès aux psychédéliques hors des études, nommé par usage compassionnel.

L'OFSP autorise, après demande par le psychiatre, jusqu'à 3 séances de psilocybine par an.

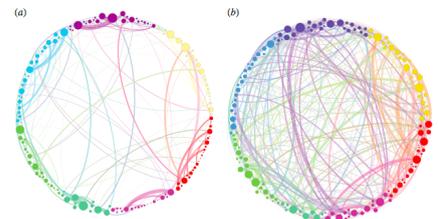
### Mécanisme d'action

Lorsque l'on essaye de comprendre l'expérience psychédélique subjective, c'est souvent très vaste: dissolution du moi, conscience sensorielle amplifiée, à caractère spirituel élargi ou en résonance avec l'humanité ou l'univers.

Au niveau pharmacologique, la psilocybine est un agoniste du récepteur sérotoninergique 5HT<sub>2a</sub>. Par des mécanismes mal identifiés, il y aurait également une amélioration de la plasticité cérébrale, qui pourrait expliquer une amélioration des symptômes dépressifs.

*Etude en imagerie fonctionnelle: (a) volontaires sains et (b) patients qui ont reçu de la psilocybine. ([Petri et al](#))*

Montre une augmentation de connectivité cérébrale sous psilocybine, ce qui manque chez les patients dépressifs.



[L'étude du jour](#), publiée dans le NEJM en novembre, utilise une dose unique de psilocybine pour le traitement d'un épisode de dépression majeure résistante au traitement.

La psilocybine synthétique est fournie par une start-up, Compass Pathway, qui finance également plusieurs études sur le sujet.

Inclusion: épisode dépressif majeur non psychotique et résistant au traitement, avec un suivi ambulatoire psychothérapeutique; traitement suspendu pour l'étude afin d'éviter un potentiel syndrome sérotoninergique.

L'étude de phase 2 est multicentrique, randomisée, en double aveugle.  
233 adultes sont randomisés en dose unique de 25mg, 10mg ou 1mg (contrôle)

### Issues

- amélioration à 3 semaines
- réponse ( ↓ 50% du score initial de la MADRS) et rémission (seuil MADRS) à 3S, 12S
- effets indésirables (J1, J2-Semaine 3, Semaine 3-Semaine 12)

### Résultats

Il y a une amélioration significative du score MADRS à 25 mg, soit une réponse avec ↓ 50% du score initial, ainsi qu'une rémission significative. Cela n'est pas vu avec 10mg. Malheureusement, cela n'est pas maintenu à 12 semaines.

Il y a également plus d'effets indésirables à 25mg (céphalées, nausées) avec notamment des idées suicidaires, qui ne sont pas visibles aux doses plus petites.

Forces: Échantillonnage important pour une étude sur la psilocybine, et suivie sur 3 mois

### Limitations

- Dépression résistante: il existe >50 définitions, non définie par les auteurs.
- Effets indésirables: la suicidalité interroge, la persistance d'hallucinations n'est pas mentionnée alors que c'est un effet indésirable connu.
- Pas de description de l'expérience psychédélique: à travers l'absence d'expérience, le patient peut être persuadé d'avoir reçu le placebo, provoquant un effet nocebo et une modification de ses réponses, et inversement.
- L'effet psychédélique est-il nécessaire à l'effet thérapeutique? Des modèles animaux où l'effet psychédélique est bloqué sont en cours de recherche.
- Une prise de psilocybine est normalement systématiquement couplée à une psychothérapie intensive, ce qui est peu décrit et pourrait être un facteur confondant.

### Conclusion

- Molécule prometteuse: dépression, anxiété, alcoolisme...
- Profil des patients répondeurs à définir
- Psychothérapie intensive à définir: quel type? a protocole, pas toujours accessible
- Données pharmacologiques à préciser: pharmacocinétique, interactions
- Attention à l'effet " baguette magique" et au sensationnalisme - ça peut marcher mais il n'y a pas de miracle non plus! Certains peuvent être déçus... → Rester rigoureux et avec toute la présence scientifique nécessaire.

### Réponses aux questions

- La différence entre LSD et psilocybine c'est surtout la demi-vie plus grande du LSD.
- Toutes les interventions en mindfulness (méditation, yoga...) ont un effet positif, cependant c'est plus sur la maladie chronique, alors que la psilocybine est utilisée ici lors d'épisodes aigus.



Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)