



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Efficacité des psychédéliques en psychiatrie, une revue systématique

Efficacy of psychedelics in psychiatry, a systematic review of the literature

L. Berkovitch^{a,b,*}, B. Roméo^{c,d,1}, L. Karila^{c,d}, R. Gaillard^{a,b,e,2}, A. Benyamina^{c,d,2}



^a Université de Paris, 75006 Paris, France

^b Département de psychiatrie, service Hospitalo-Universitaire, GHU Paris psychiatrie & neurosciences, 75014 Paris, France

^c Département de psychiatrie et d'addictologie AP-HP, hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

^d Unité psychiatrie-comorbidités-addictions-unité de recherche PSYCOMADD 4872, Université Paris Saclay, France

^e Unité de neuropathologie expérimentale, département santé globale, institut Pasteur, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 8 août 2020

Accepté le 2 décembre 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Psychédéliques

Anxiété

Dépression

Addictions

Revue Systématique

Psilocybine

LSD

Ayahuasca

RÉSUMÉ

Objectifs. – Les psychédéliques sont des substances psychoactives puissantes dont les pouvoirs thérapeutiques dans le champ de la psychiatrie et de l'addictologie ont récemment été redécouverts. Cet article est une revue systématique de la littérature sur l'efficacité des psychédéliques, tels que la psilocybine, l'ayahuasca ou le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), dans les troubles psychiatriques et addictologiques.

Méthodes. – Une recherche systématique utilisant les mots clés « (ayahuasca OR psilocybin OR lysergic acid diethylamide) AND (depression OR anxiety OR major depressive disorder OR bipolar disorder OR anxiety disorder OR substance use disorder OR dependence) » sur les bases de données MEDLINE, PsycInfo, Web of Science et Scopus entre janvier 1990 et mai 2020 a été réalisée selon les recommandations PRISMA afin d'identifier les différents articles.

Résultats. – Vingt-cinq articles ont été retenus : cinq sur le traitement des symptômes anxio-dépressifs de patients ayant une pathologie grave et incurable, onze dans les épisodes dépressifs caractérisés, huit dans les troubles addictologiques, un dans le trouble obsessionnel compulsif. La plupart de ces études étaient observationnelles ou portaient sur de petits échantillons de patients, en ouvert. Elles retrouvaient une efficacité importante des psychédéliques notamment dans des pathologies résistantes ou sans traitement médicamenteux de référence. Les bénéfices apparaissaient rapidement après l'administration et pouvaient perdurer plusieurs mois après une prise unique. Aucun effet secondaire grave n'a été décrit.

Conclusions. – Les psychédéliques constituent des thérapeutiques prometteuses, d'efficacité rapide et durable, dont l'utilisation semble bien tolérée. Cependant, leurs effets doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur et comparés aux prises en charge habituelles.

© 2021 L'Encéphale, Paris.

ABSTRACT

Objectives. – Psychedelics are powerful psychoactive substances. Natural psychedelics have been used for millennia by human civilizations, in particular in Latin America, while synthetic psychedelics were discovered in the 50s, giving rise to a lot of research before they were prohibited. More recently, their therapeutic properties have been studied especially to help patients with psychiatric conditions, psychological distress or substance use disorders. This article is a systematic review of the literature which aims to provide an overview of all studies that assessed the efficacy of psychedelics, i.e. psilocybin, ayahuasca and lysergic acid diethylamide (LSD), on psychiatric diseases and addictions.

Methods. – We conducted this literature review following the PRISMA recommendations. MEDLINE, PsycInfo, Web of Science and Scopus were searched from January 1990 to May 2020 with the

Keywords:

Psychedelics

Anxiety

Depression

Addiction

Systematic Review

Psilocybin

LSD

Ayahuasca

* Auteur correspondant. Service hospitalo-universitaire, pôle hospitalo-universitaire psychiatrie Paris 15, GHU Paris psychiatrie et neurosciences, centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France

Adresse e-mail : l.berkovitch@ghu-paris.fr (L. Berkovitch).

¹ Co-premiers auteurs.

² Co-derniers auteurs.

following keywords "(ayahuasca OR psilocybin OR lysergic acid diethylamide) AND (depression OR anxiety OR major depressive disorder OR bipolar disorder OR anxiety disorder OR substance use disorder OR dependence)".

Results. – Twenty-five articles met the inclusion criteria. Five articles studied psychedelic efficacy in the treatment of life-threatening diseases related to anxiety and depression: four were randomized controlled crossover trials (three with psilocybin for a total of 92 patients, and one with LSD, $n = 12$), and one was a long-term follow-up study. Eleven articles explored the efficacy of psychedelics in the treatment of major depressive episodes: two were open-labeled trials (one with ayahuasca, $n = 17$, one with psilocybin, $n = 20$), one was a randomized controlled trial using ayahuasca against placebo ($n = 29$), and the others were long-term follow-up studies or assessed more precise dimensions of the depressive disorder, such as suicidality, emotion processing or personality traits. Eight articles studied the efficacy of psychedelics in the treatment of addictions: two were open-labeled studies using psilocybin (one in alcohol use disorder, $n = 10$, and one in tobacco use disorder, $n = 15$), and the others were long-term follow-up studies or retrospective observational descriptive studies on alcohol, tobacco, opioids, cannabis, and psychostimulants. One study explored the efficacy of psilocybin in obsessional-compulsive disorder ($n = 9$). Overall, these studies found a quick and important response after psychedelic administration that lasted for several months, even after a single dose. However most of these studies were descriptive or open-label studies conducted on small size samples. No severe adverse events occurred.

Conclusions. – Psychedelics are promising treatments for anxiety, depression and addiction, their efficacy is quick and sustainable, and they are well tolerated. These effects need to be confirmed in larger studies and compared to standard care.

© 2021 L'Encéphale, Paris.

Introduction

Les troubles psychiatriques constituent un véritable fléau en termes de morbi-mortalité et de santé publique. Selon l'Organisation mondiale de la santé, le trouble dépressif unipolaire et le trouble lié à l'usage de l'alcool sont les deux pathologies entraînant, en nombre d'années, le plus d'incapacité chez les 15–44 ans [1]. La dépression touche 350 millions d'individus à travers le monde et est la première cause de handicap [2,3] tandis que le trouble lié à l'usage de l'alcool a une prévalence vie entière de 29,1 % aux États-Unis [4].

De plus, les maladies psychiatriques sont le plus souvent chroniques et les traitements disponibles ne sont pas toujours suffisamment efficaces pour soulager les patients. Ainsi, près de 60 % des patients ayant un diagnostic de dépression restent symptomatiques après une première ligne de traitement antidépresseur, et ils sont 33 % à l'être encore après quatre lignes de traitements [5]. Enfin, les traitements actuels peuvent mettre plusieurs semaines à être efficaces, présentent des effets indésirables et les patients ne sont pas toujours bien observants [6]. L'utilisation nouvelle de certains produits comme la kétamine a montré qu'il était possible d'obtenir un effet antidépresseur rapide après une administration, mais celui-ci demeure transitoire [7,8].

Depuis des millénaires, les psychédéliques tels que la N,N-diméthyltryptamine (DMT) contenue dans l'ayahuasca, la mescaline présente dans le cactus peyotl ou la psilocybine issue des champignons hallucinogènes sont utilisés dans des rituels en Amérique latine et notamment en Amazonie [9]. Ces substances sont toutes des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et entraînent des effets psychotropes assez semblables, notamment des modifications perceptuelles comportant des hallucinations ou des hallucinoses, une altération du sens du temps et de l'espace, des expériences mystiques et spirituelles, une dissolution de l'ego [10,11]. À partir des années 50, de nouveaux psychédéliques tels que le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) ont été synthétisés et considérés comme des thérapeutiques révolutionnaires pour la dépression, l'anxiété, les addictions et les soins palliatifs [12]. Un grand nombre d'études sur le LSD, la mescaline et la psilocybine a ainsi été mené entre 1947 et 1965, mais ces recherches ont été brutalement interrompues lorsque les psychédéliques ont été prohibés en 1966. Depuis une vingtaine d'années, ces substances suscitent à

nouveau de l'intérêt, notamment pour traiter des pathologies résistantes ou pour lesquelles peu de traitements médicamenteux sont efficaces [12], et ont donné lieu à un nombre croissant de publications.

L'objectif de cette revue systématique de la littérature est de faire un état de l'art des études thérapeutiques utilisant les psychédéliques, de discuter les résultats obtenus, et de proposer de nouvelles pistes d'études pour confirmer l'efficacité de ces substances dans le traitement des troubles psychiques.

Méthodes

Acquisition des données et stratégie de recherche

Le recueil des données a été fait selon les recommandations PRISMA [13]. Tous les articles publiés entre janvier 1990 et mai 2020 dans les bases de données MEDLINE, PsycInfo, Web of Science et Scopus et référencés avec les mots clés « (ayahuasca OR psilocybin OR lysergic acid diethylamide) AND (depression OR anxiety OR major depressive disorder OR bipolar disorder OR anxiety disorder OR substance use disorder OR dependence) » ont été systématiquement examinés. Des alertes ont été mises en place afin d'identifier d'éventuels articles publiés entre la fin de la réalisation de la revue systématique de la littérature et l'acceptation du présent article.

Critères d'éligibilité

Pour être incluses, les études devaient :

- être publiées en anglais dans des revues à comité de lecture ;
- inclure des patients ayant un trouble psychiatrique ou addictologique ;
- évaluer l'efficacité clinique des psychédéliques.

Les bibliographies des études retenues ont été systématiquement examinées afin de chercher d'autres articles remplissant les critères d'éligibilité.

La sélection des articles a été faite par un auteur (BR) et vérifiée par un autre (LB). En cas de désaccord, l'avis des autres auteurs (LK, RG, AB) était sollicité afin de trouver un consensus.

Extraction des données et synthèse des résultats

Nous avons extrait les données évaluant l'efficacité des psychédéliques dans quatre indications :

- symptômes anxio-dépressifs de patients ayant des pathologies graves et incurables ;
- épisodes dépressifs caractérisés ;
- obsessions et compulsions chez les patients ayant un trouble obsessionnel compulsif ;
- consommations et craving chez les patients ayant un trouble lié à l'usage de substances.

Analyse du risque de biais

Une analyse du risque de biais a été conduite en suivant l'échelle de Newcastle-Ottawa pour les essais en ouvert non contrôlés [14,15], l'outil de Cochrane Collaboration pour les essais randomisés en double aveugle [16], et les critères de ISPOR pour les études rétrospectives [17]. Ces évaluations ont été réalisées par un auteur (BR) et vérifiées par un autre (LB). En cas de désaccord, l'avis des autres auteurs (LK, RG, AB) était sollicité afin de trouver un consensus.

Résultats

Identification des articles

Le processus d'identification des articles est décrit dans la Fig. 1. Vingt-cinq articles ont été retenus. Cinq articles ont étudié l'efficacité des psychédéliques sur les symptômes anxio-dépressifs chez des patients ayant une pathologie grave et incurable [18-22]. Onze articles ont étudié l'efficacité des psychédéliques chez des patients ayant un épisode dépressif caractérisé [23-33]. Huit études ont exploré l'efficacité des psychédéliques chez des patients atteints de troubles addictologiques [34-41]. Une étude s'est intéressée à l'utilisation des psychédéliques dans le trouble obsessionnel compulsif [42]. Les principales caractéristiques de chaque

étude sont détaillées dans les Tableaux 1-4. L'analyse du risque de biais est présentée dans le matériel supplémentaire.

Efficacité des psychédéliques sur les symptômes anxio-dépressifs chez les patients ayant une pathologie grave et incurable

Cinq articles ont étudié l'utilisation des psychédéliques comme traitement de la détresse chez les patients ayant une pathologie grave et incurable [18-22] dans quatre cohortes de patients, l'étude d'Agin-Liebes et al. [18] correspondant au suivi au long cours de l'étude de Ross et al. [22] (Tableau 1). Les populations de ces études étaient majoritairement composées de patients atteints de cancers mettant en jeu le pronostic vital (cancers du sein, gastro-intestinaux, génito-urinaires ou hémopathies malignes) [19-22] et de quelques patients ayant des pathologies graves et incurables non oncologiques (maladie de Parkinson, spondylarthrite ankylosante, maladie cœliaque) [19]. La plupart des patients avaient également une ou plusieurs comorbidités psychiatriques [19,20,22]. La plus fréquente était le trouble de l'adaptation (avec anxiété plus ou moins humeur dépressive) qui touchait jusqu'à 90 % des patients [20,22], les troubles anxieux (notamment trouble anxieux généralisé) [19,20,22] et les troubles thymiques (principalement des épisodes dépressifs caractérisés) [19,20]. Trois cohortes ont été traitées par de la psilocybine à des doses allant de 0,2 mg/kg à 0,43 mg/kg (Griffiths et al., n = 51 [20], Grob et al., n = 12 [21], Ross et al., n = 29 [22]) et une par du LSD à 200 µg [19], seuls ou en association à une prise en charge psychothérapeutique [19,22]. Ces études étaient contrôlées et randomisées en cross-over, soit contre placebo (psilocybine versus niacine 250 mg) [21,22] soit contre le psychédélique testé à dose très réduite (dix fois moins que la dose considérée comme efficace) (Gasser et al., LSD 20 µg [19], Griffiths et al., psilocybine 1 à 3 mg [20]).

Efficacité sur les symptômes anxieux

Toutes les études retrouvaient une efficacité des psychédéliques sur les symptômes anxieux avec une diminution plus importante des scores d'anxiété dans le groupe psychédélique à 4-5 semaines [20,21] et à 7-8 semaines de la prise [19,22] que dans le groupe contrôle. Les taux de réponse (définis par une diminution supérieure ou égale à 50 % du score Hamilton Anxiety Rating scale, HAM-A,

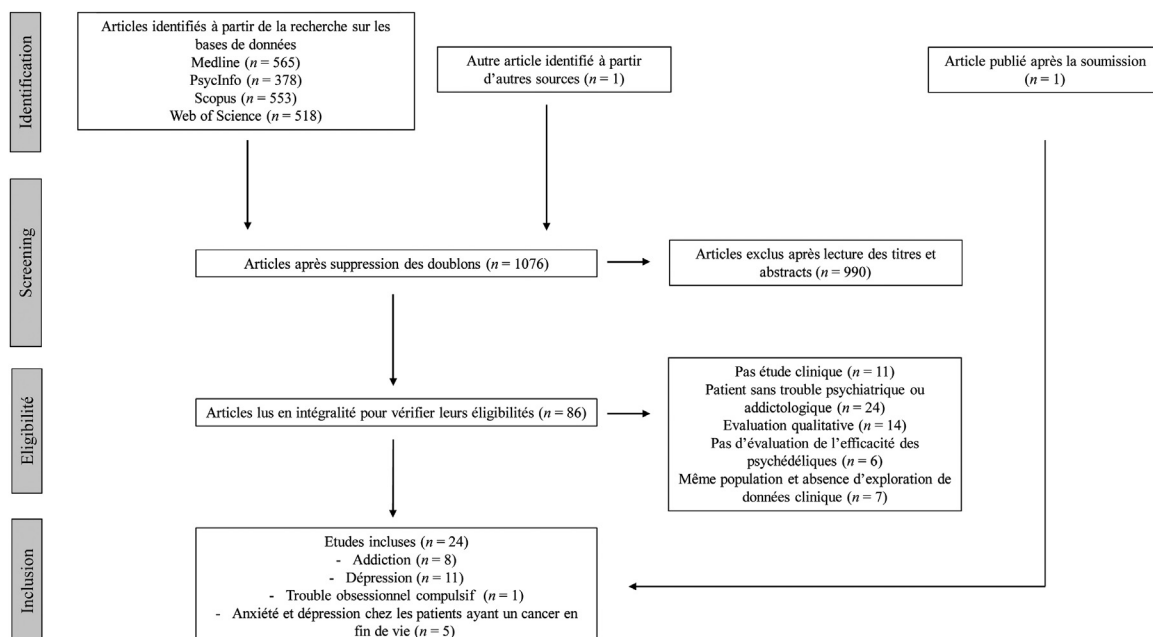


Fig. 1. Diagramme de flux représentant le processus d'identification et de sélection des articles.

Tableau 1
 Principaux résultats des études évaluant l'efficacité des psychédéliques chez des patients atteints de pathologies graves et incurables.

Études	Nb patients inclus	Protocole	Résultats principaux	Tolérance
Gasser et al., 2014	12	Essai randomisé en double aveugle en cross-over LSD 200 µg vs LSD 20 µg 2 sessions de psychothérapie assistée de LSD séparée de 2 à 3 semaines Suivi réalisé pendant deux mois après la deuxième session puis réévaluation à un an	Diminution plus importante dans le groupe LSD 200 µg par rapport au groupe LSD 20 µg pour les scores de la STAI-S et -T à 2 mois Maintien de l'amélioration sur la réévaluation à 12 mois des deux scores	Pas d'effet secondaire grave Pas de modification de la FC ni de la PA diastolique et systolique
Griffiths et al., 2016	51	Essai randomisé en double aveugle en cross-over Psilocybine 22 à 30 mg/70 kg vs psilocybine 1 à 3 mg/70 kg. Suivi réalisé pendant 6 mois	Diminution plus importante des scores d'anxiété (STAI-T, HAM-A) dans le groupe forte dose vs faible dose à 5 semaines post session. Maintien de l'amélioration clinique à 6 mois Diminution plus importante des scores de dépression (GRID-HAMD, BDI, HADS Depression) dans le groupe forte dose vs faible dose à 5 semaines post session. Maintien de l'amélioration clinique à 6 mois Amélioration plus importante de la qualité de vie dans le groupe forte dose vs faible dose à 5 semaines se maintenant à 6 mois	Pas d'effet secondaire grave Augmentation transitoire de la FC, de la tension artérielle systolique et diastolique
Grob et al., 2011	12	Essai randomisé en double aveugle en cross-over pendant 2 semaines Psilocybine 0,2 mg/kg vs niacine 250 mg Puis suivi mensuel pendant 6 mois	Pas de différence concernant les scores de dépression (BDI) ou d'anxiété (STAI-T et -S) durant les deux semaines suivant la session entre les deux groupes Diminution du score de dépression (BDI), par rapport au score initial, à 6 mois après psilocybine Diminution du score d'anxiété STAI-T à 1 mois et 3 mois par rapport au score initial après psilocybine	Pas d'effet secondaire grave Augmentation transitoire (durant les 6 premières heures) de la PA diastolique et systolique dans le groupe psilocybine. Augmentation significative de la FC à 2 h de la prise de psilocybine
Ross et al., 2016	21	Essai randomisé en double aveugle en cross-over Psilocybine 0,3 mg/kg vs niacine 250 mg. Suivi réalisé sur 6,5 mois après la deuxième session	Diminution plus importante des scores d'anxiété (HADS-A, STAI-S, STAI-T) à 7 semaines de la prise dans le groupe psilocybine. Maintien de l'amélioration à plus de 6 mois après la prise Diminution plus importante des scores de dépression (HADS-D, BDI) à 7 semaines de la prise dans le groupe psilocybine. Maintien de l'amélioration à plus de 6 mois après la prise	Pas d'effet secondaire grave. Pas de nécessité d'une hospitalisation en psychiatrie. Augmentation transitoire de la PA durant les 6 heures suivant la prise ainsi que de la FC sur 3 heures chez 73 % des patients
Agin-Liebes et al., 2020	15	Suivi à long terme (4,5 ans) des patients inclus dans l'étude de Ross et al., 2016	Maintien de l'efficacité anxiolytique et antidépressive à long terme	

Nb : nombre ; LSD : diéthyllysergamide ; STAI-T : state trait anxiety inventory-Trait ; STAI-S : Spielberger state trait anxiety inventory-État, HAM-A : Hamilton Anxiety Rating scale ; GRID-HAMD : GRID Hamilton Depression Scale, BDI : Inventaire de dépression de Beck, HADS Depression : Hospital anxiety and depression scale ; PA : Pression artérielle ; FC : fréquence cardiaque

ou de la *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS-A) étaient plus importants dans le groupe psychédélique que dans le groupe contrôle : 76 % versus 24 % à cinq semaines [20] et 58 % versus 14 % à sept semaines de la session [22]. De même, à cinq semaines de la session, le taux de rémission (défini par une diminution supérieure ou égale à 50 % du score HAM-A et un score final inférieur ou égal à 7) était plus important dans le groupe psychédélique (52 %) que dans le groupe contrôle (12 %) [20]. L'effet anxiolytique des psychédéliques perdurait à long terme avec un maintien de l'amélioration clinique à six mois [20,22] et à 12 mois [19] de la prise. À 4,5 ans de la prise, 57 % des patients présentaient encore des critères de réponse [18].

Efficacité sur les symptômes dépressifs

Deux études retrouvaient une efficacité des psychédéliques sur les symptômes dépressifs à cinq et sept semaines de la session [20,22] et une étude de plus faible puissance [21] ne mettait pas en évidence de différence significative entre le groupe psychédélique et le groupe contrôle à deux semaines de la session. Les taux de réponse (définis par une diminution supérieure ou égale à 50 % du score *GRID-Hamilton Depression Scale*, HAMD, ou de la *Beck Depression Inventory*, BDI) étaient plus importants dans le groupe

psychédélique que dans le groupe contrôle : 92 % versus 32 % à cinq semaines [20] et 83 % versus 14 % à sept semaines de la session [22]. De même, le taux de rémission (défini par une diminution supérieure ou égale à 50 % du score GRID-HAMD et un score final inférieur ou égal à 7) était plus important dans le groupe psychédélique (60 %) que dans le groupe contrôle (16 %) à cinq semaines de la prise [20]. L'effet antidépresseur des psychédéliques perdurait à long terme avec un maintien de l'amélioration des scores à six mois [20,22] et à 4,5 ans [18] de la prise (selon les échelles, entre 57 et 79 % des patients étaient encore répondeurs à 4,5 ans).

Efficacité sur les autres paramètres

Deux études montraient une amélioration de la détresse liée au cancer à deux semaines [22] et à cinq semaines [20] de la prise de psychédéliques, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie après la prise de psychédélique [20,22]. Ces améliorations se maintenaient à six mois de la prise [20,22].

Efficacité des psychédéliques dans l'épisode dépressif caractérisé

Onze études ont étudié l'effet des psychédéliques chez les patients ayant un épisode dépressif caractérisé [23-33] (Tableau 2).

Tableau 2

Principaux résultats des études évaluant l'efficacité des psychédéliques chez des patients ayant un épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un trouble unipolaire.

Études	Nb patients inclus	Protocole	Résultats principaux	Tolérance
Osório et al., 2015 et Sanches et al., 2016	17	Essai en ouvert Prise unique d'ayahuasca (1,76 mg DMT/kg) Suivi réalisé pendant 3 semaines	Diminution des scores de dépression (HAM-D, MADRS et BPRS-AD) dès 80 minutes post-administration se maintenant à 3 semaines	Pas d'effet secondaire grave, vomissements chez 47 % des patients Pas d'augmentation de la YMRS
Santos et al., 2018	8	Suivi à long terme (4,7 ans) des patients inclus dans l'étude de Sanches et al., 2016	7 participants ont trouvé l'expérience positive, 6 qu'il s'agissait d'une des dix expériences les plus importantes de leur vie, 5 qu'elle avait eu un impact significatif sur leur vie en général	-
Palhano-Fontes et al., 2019 et Zeifman et al., 2019	29	Essai randomisé en double aveugle contre placebo Prise unique d'ayahuasca (0,36 mg DMT/kg) Suivi réalisé pendant 1 semaine	Diminution des échelles de dépression (HAM-D, MADRS) plus importantes dans le groupe ayahuasca que dans le groupe placebo à une semaine de la prise Pas de différence sur les idées suicidaires (item 10 de la MADRS)	Pas d'effet secondaire grave, vomissements chez 57 % des patients dans le groupe ayahuasca (0 % dans le groupe placebo) Pas d'augmentation de la YMRS
Carhart-Harris et al., 2016 et 2018, Erritzoe et al., 2018	20	Essai en ouvert Deux prises de psilocybine 10 mg puis 25 mg 7 jours après Psychothérapie associée : 4 h de préparation, accompagnement, intégration le lendemain et une semaine après la 2 ^e prise Suivi réalisé pendant 6 mois	Diminution significative des scores de dépression (QIDS-SR16, HAM-D, BDI), d'anxiété (STAI-T), d'anhédonie (SHAPS) et fonctionnement global (GAF) à une semaine se maintenant à 3 et 6 mois L'intensité de l'expérience psychédélique (11D-ASC) prédisait une évolution favorable de la QIDS-SR16 Diminution du névrotisme et augmentation de l'ouverture et de l'extraversion (NEO-PI-R) à 3 mois	Pas d'effet secondaire grave. Anxiété transitoire (75 % des patients), maux de tête (40 %), nausées sans vomissement (30 %)
Davis et al., 2020	27	Essai randomisé en ouvert Deux prises de psilocybine 0,3 mg/kg puis 0,4 mg/kg 7 jours après Un bras recevant la psilocybine tout de suite, un autre bras la recevant 8 semaines plus tard Psychothérapie de support : 11 h Suivi réalisé pendant 4 semaines	Diminution des échelles de dépression (GRID-HAMD, QIDS-SR, BDI, PHQ-9) et d'anxiété (HAM-A, STAI-S, STAI-T) plus importantes dans le groupe prise immédiate que dans le groupe prise différée (i.e. n'ayant pas encore reçu la psilocybine) à 1 et 4 semaines de l'administration Pas de différence sur les idées suicidaires (CSSRS)	Pas d'effet secondaire grave. Céphalées dans 33 % des cas. Effets secondaires au pic évalués sur une échelle de 0 à 4 : anxiété 1,4/4, nausées et vomissement 0,5/4, inconfort psychique 1,3/4.
Lyons et al., 2018	15	Comparaison des patients avant et une semaine après psilocybine (patients inclus dans Carhart-Harris 2018, protocole identique) à des contrôles (n = 15)	Pessimisme exacerbé avant psilocybine selon la POFLE, corrigé par la prise de psilocybine	-
Stroud et al., 2018	17	Comparaison des patients avant et un mois après psilocybine (patients inclus dans Carhart-Harris 2018, protocole identique) à des contrôles (n = 16)	Ralentissement dans la détection des émotions sur les visages (DEER-T) avant psilocybine, corrigé par la prise de psilocybine	-

Nb : nombre ; HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale ; MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; BPRS-AD : Brief Psychiatric Rating Scale-Anxiety and Depression ; YMRS : Young Mania Rating Scale ; QIDS-SR16 : Quick Inventory of Depressive Symptoms ; STAI-T/S : state trait anxiety inventory-Trait/State ; BDI : Inventaire de dépression de Beck ; SHAPS : Snaith-Hamilton Pleasure Scale ; GAF : Global Assessment of Functioning scale ; 11D-ASC : 11-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale ; NEO-PI-R : Revised NEO Personality Inventory ; PHQ-9 : Patient Health Questionnaire ; CSSRS : Columbia Suicide Severity Rating Scale ; POFLE : Prediction of Future Life Events task ; DEER-T : Dynamic Emotional Expression Recognition Task.

Ces études ont porté sur quatre cohortes distinctes de patients [24,26,29,33]. Deux étaient traitées par de l'ayahuasca [24,26] et deux par de la psilocybine [29,33].

Une première étude en ouvert [23] a révélé les effets antidépresseurs d'une dose unique d'ayahuasca (1,76 mg de DMT/kg) chez un petit échantillon de patients (n = 6) présentant un épisode dépressif d'intensité modérée à sévère dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent et n'ayant pas répondu à une première ligne de traitement antidépresseur. Ces résultats ont été étendus à un plus grand nombre de patients (n = 17) [24] avec une évaluation de huit participants à 4,7 ans de l'expérience [25]. Une deuxième étude contrôlée randomisée en double aveugle [26] a évalué l'efficacité de l'ayahuasca (0,36 mg de DMT/kg) par rapport à un placebo (eau, levure, acide citrique, sulfate de zinc) chez des patients (n = 29)

ayant une dépression récurrente unipolaire modérée à sévère résistante (non-réponse à deux lignes de traitements antidépresseurs).

À travers ces études, l'ayahuasca entraînait une diminution significative des échelles d'anxiété et de dépression (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS, et la *Brief Psychiatric Rating Scale-Anxiety and Depression*, BPRS-AD) 80 minutes après l'administration [24], et à J7 de 72 % pour la HAM-D, 82 % pour la MADRS et 72 % pour la BPRS-AD [23]. Les taux de réponse à J7 (réduction supérieure ou égale à 50 % des scores initiaux) dans le groupe ayahuasca étaient supérieurs à ceux du groupe placebo (57 % versus 20 % pour la HAM-D, 54 % versus 27 % pour la MADRS) [26]. Ces effets persistaient trois semaines après l'administration dans l'étude en ouvert [23,24]. Une étude a exploré spécifiquement l'effet de l'ayahuasca

Tableau 3

Principaux résultats des études évaluant l'efficacité des psychédéliques chez des patients atteints de troubles liés à l'usage de substance.

Études	Indication	Nb patients inclus	Protocole	Résultats principaux	Tolérance
Bogenschultz et al., 2015	Alcool	10	Essai ouvert non contrôlé évaluant l'efficacité de la psilocybine (0,3-0,4 mg/kg). Première session à 4 semaines et deuxième à 8 semaines. Suivi réalisé sur 36 semaines Association avec 12 sessions de psychothérapies (7 entretiens motivationnels, 3 de préparation aux sessions de psychédéliques et 2 de débriefing)	Durant la totalité du suivi, diminution significative du nombre de jours de consommation et du nombre de jours de forte consommation après la première prise de psilocybine par rapport aux consommations initiales	Pas d'effet secondaire grave. Pas de nécessité de médication supplémentaire pour PA ou anxiété Augmentation significative de la PA systolique et diastolique durant 3 heures post-prise. Pas de modification de la fréquence cardiaque
Garcia-Romeu et al., 2019	Alcool	343	Étude rétrospective en ligne incluant des patients ayant arrêté ou diminué leur consommation d'alcool après avoir pris des psychédéliques. Évaluation réalisée au moins 4 mois après la prise de psychédélique et pour 75 % des patients à plus de 1 an	Les deux psychédéliques les plus consommés sont le LSD (37,9 %) et la psilocybine (36,2 %). Diminution du nombre de verres par semaine ainsi que du craving après la prise de psychédélique. Au moment du questionnaire 82,5 % des patients ne présentaient plus les critères de trouble lié à l'usage de l'alcool	89 % ne rapportaient pas d'effets secondaires persistants. 2 patients rapportaient des effets secondaires extrêmement sévères (« attaques de paniques et crise existentielle » et « perte de la capacité de penser clairement et altération de l'esprit indescriptible »)
Johnson et al., 2014	Tabac	15	Essai ouvert non contrôlé évaluant l'efficacité de la psilocybine (0,3-0,4 mg/kg). Première session à 5 semaines et deuxième session à 7 semaines, troisième session optionnelle à 13 semaines. Association avec une psychothérapie cognitivo-comportementale Suivi réalisé sur 6 mois	Abstinence chez 80 % des patients (12/15) sur les recueils cliniques (sur les 7 derniers jours) et biologiques (cotinine urinaire et monoxyde de carbone expiré) à 6 mois de suivi	Pas d'effet secondaire grave Élévation transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle
Johnson et al., 2017a	Tabac	15	Suivi à long terme (moyenne de 30 mois) de l'essai de Johnson et al., 2014	À 12 mois, maintien de l'abstinence sur les dosages biologiques (cotinine et monoxyde de carbone expiré) pour 10 patients sur 15 (dont 8 déclarent ne jamais avoir reconsommé depuis le sevrage) À long terme (en moyenne 30 mois), maintien de l'abstinence sur les dosages biologiques (cotinine et monoxyde de carbone expiré) pour 9 patients sur 15 (dont 7 déclarent ne jamais avoir reconsommé depuis le sevrage)	—
Johnson et al., 2017b	Tabac	358	Étude rétrospective en ligne incluant des patients ayant arrêté ou diminué leur consommation de tabac après avoir pris des psychédéliques. Évaluation réalisée au moins 12 mois après la prise de psychédélique	Les deux psychédéliques les plus consommés sont le LSD et la psilocybine (tous deux 43,9 %). Arrêt complet chez 38,3 % dont 74,5 % depuis plus de 2 ans Réduction de la consommation chez 27,9 % dont 62 % depuis plus de 2 ans. Parmi les patients ayant réduit leur consommation : 44 % ≤ 1 cigarette/mois ; 19 % ≤ 1 cigarette/semaine et 14 % ≤ 1 cigarette/jour	78,5 % ne rapportaient pas d'effet secondaire. Pas d'effet secondaire extrêmement sévère rapporté

Tableau 3 (Continued)

Études	Indication	Nb patients inclus	Protocole	Résultats principaux	Tolérance
Thomas et al., 2013	Multiples substances : Tabac, alcool, cannabis, cocaïne	11	Étude observationnelle comparant les consommations de tabac, d'alcool, de cannabis, de cocaïne avant et après participation à une retraite de 4 jours comprenant des séances de mindfulness, de régulation émotionnelle et des cérémonies avec utilisation d'ayahuasca. Suivi réalisé sur 6 mois après la retraite	L'autoévaluation des consommations montre une diminution significative des consommations de cocaïne, une diminution non significative des consommations d'alcool et de tabac et une absence de diminution pour le cannabis	–
Ribeiro-Barbosa et al., 2018	Multiples substances : Tabac et alcool	1947	Étude observationnelle comparant les consommations d'alcool et de tabac entre des personnes appartenant à União do Vegetal (UDV) (une communauté religieuse utilisant l'ayahuasca durant des cérémonies) et des sujets brésiliens (issus d'une enquête sur la consommation de substance au Brésil)	Proportion moins importante de trouble lié à l'usage de l'alcool et de tabac chez les patients UDV vs contrôle L'utilisation d'ayahuasca est le principal prédicteur de la diminution de troubles liés à l'usage de l'alcool et du tabac	–
Garcia-Romeu et al., 2020	Multiples substances : Cannabis, Opiacés, Psychotomulants	444	Étude rétrospective en ligne incluant des patients ayant arrêté ou diminué leur consommation de cannabis, opiacés et stimulants après avoir pris des psychédéliques. Évaluation réalisée au moins 4 mois après la prise de psychédéliques (fait à plus de 1 an pour 70 % des patients)	Les deux psychédéliques les plus consommés sont le LSD (43 %) et la psilocybine (29 %). Avant la prise de psychédélique, 78,6 % des patients avaient un diagnostic de trouble lié à l'usage de substance sévère alors qu'après la prise de psychédélique 72,7 % ne présentaient plus de trouble lié à l'usage de substance (sans différence entre les trois groupes avant ou après). Diminution de 5,4 points du DUDIT-C après la prise de psychédélique (surtout chez les patients ayant un trouble lié à l'usage d'opioïdes). Diminution de 60,4 % du score de craving après la prise	81 % ne rapportaient pas d'effets secondaires persistant après la prise. 5 patients ont rapporté des effets secondaires extrêmement sévères. 4/5 étaient dans le groupe cannabis et 1/5 était dans le groupe psychostimulant

Nb : Nombre ; PA : Pression artérielle ; LSD : diéthyllysergamide ; DUDIT-C : questionnaire évaluant les usages problématiques de substances notamment la consommation.

Tableau 4
 Principaux résultats des études évaluant l'efficacité des psychédéliques chez des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif.

Étude	Nb patients inclus	Protocole	Résultats principaux	Tolérance
Moreno et al., 2006	9	Essai avec randomisation et mise en aveugle des doses administrées Quatre doses de psilocybine avec au moins une semaine d'écart entre chaque prise. Posologies croissantes (0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg) et dose plus faible (0,025 mg/kg) insérée de façon aléatoire et en aveugle après la première dose	Diminution de la YBOCS dès 4 h après la prise de psilocybine et se maintenant 24 h après la prise sans différence entre les doses	Pas d'effet secondaire grave, hypertension artérielle transitoire chez un participant

Nb : nombre ; YBOCS : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

sur la suicidalité sans mettre en évidence d'effet significatif de l'ayahuasca sur les idées suicidaires par rapport au placebo [27].

L'évaluation à distance quatre ans après l'expérience montrait que pour la majorité des participants la prise d'ayahuasca avait été une des dix expériences les plus importantes de leur vie et avait eu des effets positifs [25].

Une première étude en ouvert a montré une efficacité de la psilocybine (10 mg puis 25 mg de psilocybine sept jours plus tard) associée à une prise en charge psychologique dans la dépression récurrente sévère résistante unipolaire chez 12 participants [28] et a ensuite été étendue ($n = 20$) [29]. Une étude récente, randomisée en deux bras, a confirmé ces résultats chez 27 patients ayant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère : 15 d'entre eux recevaient de la psilocybine immédiatement (0,3 mg/kg puis 0,4 mg/kg sept jours après), 12 recevaient de la psilocybine selon le même schéma huit semaines plus tard [33].

Une semaine après l'administration de psilocybine à pleine dose, les patients de ces deux études présentaient une amélioration significative (d de Cohen $\geq 2,2$) des scores des échelles de dépression et d'anxiété (*Quick Inventory of Depressive Symptoms* QIDS-SR16, HAM-D, BDI, scores d'anxiété de la *State-Trait Anxiety Inventory* STAI-T), ainsi que de leurs scores d'anhédonie (*Snaith-Hamilton Pleasure Scale*, SHAPS) et fonctionnement global (*Global Assessment of Functioning scale*, GAF) [29,33]. Ces résultats se maintenaient à trois et six mois (d de Cohen $\geq 1,4$) [29].

À une semaine du traitement, 58 à 67 % des participants étaient en rémission (GRID-HAM ≤ 7 ou BDI ≤ 9) [28,33]. Le taux de répondeurs (réduction supérieure ou égale à 50 % des scores initiaux de la QIDS-SR16 ou de la GRID-HAM) était de 67 % à 1 semaine [33], 45 à 71 % à 4-5 semaines [29,33] et de 35 % à trois mois [30]. Dans la deuxième étude, les scores de dépression et d'anxiété étaient significativement plus bas dans le groupe ayant reçu de la psilocybine que dans le groupe en attente : avant prise de psilocybine, la GRID-HAM s'élevait à 23 dans les deux groupes, alors qu'elle était mesurée à 8 dans le groupe ayant reçu de la psilocybine une semaine après administration et à 24 au même moment dans le groupe en attente (d de Cohen $\geq 2,2$) [33].

Dans chacune de ces deux études, seul un patient avait repris un traitement antidépresseur dans les 4-5 semaines qui ont suivi la prise de psilocybine [29,33] et 6 des vingt patients de la deuxième étude avaient recommencé un traitement lors de l'évaluation à trois mois [29]. À six mois, trois patients parmi les neuf répondeurs de la deuxième étude avaient rechuté (QIDS-SR16 ≥ 6) [29].

D'autres études sur une des deux cohortes ont exploré spécifiquement certains aspects de l'amélioration observée chez les patients. Les effets de la psilocybine sur la personnalité ont été mesurés à trois mois [30], montrant une diminution des dimensions « névrotisme » (en particulier chez les patients répondeurs), et une augmentation des dimensions « ouverture » et « extraversion ». Deux études ont comparé les patients avant et après psilocybine à un groupe contrôle sans administration de psilocybine, montrant que la psilocybine faisait disparaître le pessimisme exacerbé [31]

et le ralentissement dans la reconnaissance des émotions [32] que les patients présentaient avant le traitement.

Efficacité des psychédéliques dans les troubles liés à l'usage de substance

Huit études ont évalué l'efficacité des psychédéliques dans les troubles addictologiques [34-41] (Tableau 3). Quatre ont exploré leur efficacité dans le trouble lié à l'usage de l'alcool [34-37], cinq dans le trouble lié à l'usage du tabac [36-40], une dans le trouble lié à l'usage d'opioïdes [41] deux dans le trouble lié à l'usage du cannabis [37,41] et deux dans le trouble lié à l'usage de psychostimulants [37,41]. L'étude de Johnson et al. (2017a) [39] est un suivi au long cours de l'étude de Johnson et al. (2014) [38].

Trouble lié à l'usage de l'alcool

Trois études ont montré que les psychédéliques permettaient une diminution significative de la consommation d'alcool et du craving chez les patients ayant un trouble lié à l'usage de l'alcool [34-36], tandis qu'une étude retrouvait une diminution de la consommation d'alcool chez ces patients sans atteindre le seuil de significativité [37].

Une première étude interventionnelle en ouvert [34] a testé l'efficacité de la psilocybine chez dix patients ayant une dépendance à l'alcool avec au moins deux jours de fortes consommations dans les 30 derniers jours (supérieure à cinq unités standards pour les hommes et quatre pour les femmes en une occasion). Les participants bénéficiaient d'une prise en charge psychosociale (12 sessions comprenant entretiens motivationnels et accompagnement de l'expérience psychédélique) et recevaient deux prises de psilocybine (0,3 mg/kg puis 0,4 mg/kg) à quatre semaines et à huit semaines du début de la prise en charge. Cette étude montrait une diminution significative du nombre de jours de forte consommation (-26 %, $p = 0,008$) et du nombre de jours de consommation toutes quantités confondues (-27,2 %, $p = 0,009$) entre la ligne de base et les semaines 5 à 12, les prises de psilocybine ayant lieu à la quatrième et à la huitième semaine. Ces améliorations se maintenaient jusqu'à la trente-sixième semaine. Une diminution significative du craving était retrouvée à différents points de mesure, en particulier à la trente-sixième semaine.

Une deuxième étude, rétrospective a été réalisée à partir de sondages en ligne [35] chez 343 patients ayant spontanément pris des psychédéliques au moins quatre mois avant (75 % plus d'un an avant) puis diminué ou arrêté leur consommation chronique d'alcool (durée moyenne de consommation : 6,6 ans, âge moyen de la première consommation : 15,1 ans). Les deux psychédéliques les plus consommés étaient le LSD (37,9 %) et la psilocybine (36,2 %). Après la prise de psychédéliques, les participants rapportaient une diminution de la quantité de verres consommés par semaine (4,3 après versus 25,5 avant), du score *Alcohol Use Disorder Identification Test-Consumption* (AUDIT-C) (2,7 vs. 8,5), ainsi que du craving évalué par l'*Alcohol Urge Questionnaire* (AUQ) (13,4 vs. 38,8)

et 82,5 % des participants n'avaient plus les critères d'un trouble lié à l'usage de l'alcool. En particulier, avant la prise de psychédéliques, 71,2 % des patients présentaient un trouble lié à l'usage de l'alcool sévère contre 4,7 % après.

Une autre étude observationnelle [36] suggère que la consommation d'ayahuasca dans un cadre rituel favorise la diminution de la consommation d'alcool. Cette étude a comparé 1947 personnes faisant partie d'une communauté religieuse utilisant de l'ayahuasca pour les cérémonies à un échantillon de population générale du Brésil. Elle retrouvait une moindre consommation actuelle d'alcool chez les membres de la communauté religieuse, mais une plus grande consommation vie entière chez ceux ayant plus de 25 ans, suggérant que l'intégration dans la communauté religieuse leur avait permis de diminuer leur consommation. La participation aux cérémonies utilisant l'ayahuasca était un facteur prédictif significatif de la réduction du trouble lié à l'usage de l'alcool.

Une dernière étude [37] retrouve une diminution non significative de la consommation d'alcool chez 12 patients ayant participé à une retraite de quatre jours comprenant des séances de *mindfulness*, de régulation émotionnelle ainsi que des cérémonies utilisant de l'ayahuasca.

Trouble lié à l'usage du tabac

Quatre études suggèrent une efficacité des psychédéliques dans le trouble lié à l'usage du tabac [36,38-40] et une étude a des résultats non significatifs [37].

Un essai interventionnel ouvert non contrôlé a évalué l'utilisation de la psilocybine chez 15 patients consommant en moyenne 19 cigarettes par jour depuis 31 ans et ayant déjà tenté six fois d'arrêter [38]. Elle était administrée au moins deux fois (20 mg/70 kg à la cinquième semaine d'une prise en charge psychothérapeutique cognitivo-comportementale spécifique du sevrage tabagique et 30 mg/70 kg à la septième semaine) avec une troisième prise optionnelle à la treizième semaine ($n = 12$). À six mois de l'inclusion, 12 patients sur 15 étaient abstinents (recueil clinique de la consommation des sept derniers jours, dosage de la cotinine urinaire et monoxyde de carbone expiré négatifs) et neuf l'étaient encore à 2,5 ans [39].

Une deuxième étude rétrospective a été réalisée à partir de sondages en ligne [40] chez 358 patients ayant spontanément pris des psychédéliques au moins un an auparavant puis diminué ou arrêté leur consommation chronique de tabac (en moyenne 14 cigarettes par jour depuis huit ans et cinq tentatives d'arrêt). Les deux psychédéliques les plus consommés étaient le LSD et la psilocybine (tous deux dans 43,9 % des cas). Après la prise de psychédéliques, 38,3 % des patients ont arrêté de consommer et 27,9 % d'entre eux ont diminué leur consommation (44 % une cigarette par mois, 19 % < une cigarette par semaine et 14 % < une cigarette par jour). Ces effets sur la consommation de tabac s'accompagnaient d'une diminution ou d'un arrêt de la consommation d'alcool chez 42,2 % des participants et des autres substances chez 27,9 % des participants.

Une autre étude observationnelle [36] suggère que la consommation d'ayahuasca dans un cadre rituel favorise la diminution de consommation de tabac. Cette étude a comparé 1947 personnes faisant partie d'une communauté religieuse utilisant de l'ayahuasca pour les cérémonies à un échantillon de population générale du Brésil. Elle retrouvait une moindre consommation actuelle de tabac chez les membres de la communauté religieuse, mais une plus grande consommation vie entière chez ceux ayant plus de 25 ans, suggérant que l'intégration dans la communauté religieuse leur avait permis de diminuer leur consommation. La participation aux cérémonies utilisant l'ayahuasca était un facteur prédictif significatif de la réduction du trouble lié à l'usage du tabac.

La dernière étude [37] retrouve une diminution non significative de la consommation de tabac chez 12 patients ayant participé à une retraite de quatre jours comprenant des séances de *mindfulness*,

de régulation émotionnelle ainsi que des cérémonies utilisant de l'ayahuasca.

Trouble lié à l'usage d'opioïdes

Une étude a montré une efficacité des psychédéliques sur le trouble lié à l'usage d'opioïdes [41].

Elle a été réalisée rétrospectivement à partir de sondages en ligne chez 155 patients ayant spontanément pris des psychédéliques au moins quatre mois avant (70 % plus d'un an avant) puis diminué ou arrêté leur consommation chronique d'opioïdes (durée moyenne : 5,4 ans, premier usage : 18,5 ans). Les deux psychédéliques les plus consommés étaient le LSD (39,4 %) et la psilocybine (27,7 %). Après la prise de psychédéliques, les participants rapportaient une diminution du score *Drug use disorder Identification Test-Consumption* (DUDIT-C) de 6,2 points, ainsi que du craving évalué par le *drug urge questionnaire* (DUQ) (16,2 après versus 45,1/56 avant) et 75,5 % ne présentaient plus de critères de trouble lié à l'usage d'opioïdes (contre 3,2 % avant). En particulier, avant la prise de psychédéliques, 84,5 % des patients avaient un trouble lié à l'usage d'opioïdes sévère contre 8,4 % après. Une diminution de l'usage des traitements de substitution était également observée : 15,5 % des patients prenaient de la méthadone avant la prise de psychédéliques contre 3,2 % après et 22,6 % des patients prenaient de la buprénorphine avant contre 7,1 % après.

Trouble lié à l'usage du cannabis et de psychostimulants

Deux études se sont intéressées à l'efficacité des psychédéliques dans le trouble lié à l'usage du cannabis et de psychostimulants [37,41].

La première étude rétrospective a été réalisée à partir de sondages en ligne [41] chez 166 patients ayant une consommation chronique de cannabis (durée moyenne : 3,9 ans, âge du premier usage : 15,9 ans) et 123 patients ayant une consommation chronique de psychostimulants (durée moyenne : 4,4 ans, âge du premier usage : 17,2 ans). Le délai entre l'étude et l'expérience psychédéliques devait être au moins de 4 mois et était supérieur à un an chez 60 % des patients consommateurs de cannabis et 70 % des patients consommateurs de psychostimulants. Les deux psychédéliques les plus consommés étaient le LSD (49,4 % dans le groupe cannabis et 39,8 % dans le groupe psychostimulant) et la psilocybine (30,7 % dans le groupe cannabis et 28,5 % dans le groupe psychostimulant). Après la prise de psychédéliques, les participants rapportaient une diminution du score DUDIT-C de 4,7 points et 5,6 points respectivement pour le cannabis et les psychostimulants, ainsi que du craving évalué par le DUQ (16,4 après versus 36,6 avant pour le cannabis ; 15,4 après vs. 40,7 avant pour les psychostimulants) ; 65,7 % ne présentaient plus de critères de trouble lié à l'usage du cannabis (contre 5,4 % avant) et 78,9 % ne présentaient plus de critères de trouble lié à l'usage des psychostimulants (contre 4,1 % avant). En particulier, avant la prise, 74,7 % des patients présentaient un trouble lié à l'usage de cannabis sévère contre 10,8 % après et 76,4 % des patients présentaient un trouble lié à l'usage des psychostimulants sévère avant contre 3,3 % après.

Une deuxième étude observationnelle [37] chez 12 patients ayant utilisé l'ayahuasca au cours d'une retraite de quatre jours, associée à des séances de *mindfulness* ou de régulation émotionnelle, retrouvait une diminution significative de la consommation de cocaïne six mois après la retraite, mais aucun bénéfice sur la consommation de cannabis.

Efficacité des psychédéliques chez les patients ayant un trouble obsessionnel compulsif

Un seul article explorant l'efficacité des psychédéliques dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC) a été publié à ce jour [42] (Tableau 4). Neuf patients ayant un TOC sans amélioration signi-

ficative après au moins 12 semaines de traitement antidépresseur ont été inclus pour recevoir quatre doses de psilocybine espacées d'au moins une semaine. Les posologies étaient administrées de façon croissante (0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg) et une dose plus faible (0,025 mg/kg), considérée comme placebo, était insérée de façon aléatoire et en aveugle parmi les autres. Leurs scores initiaux de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) étaient de 24,1 (SD = 5,9).

Six participants ont mené l'étude jusqu'au bout (un patient a présenté une hypertension artérielle transitoire quatre heures après ingestion de 0,3 mg/kg de psilocybine et deux participants ont interrompu l'étude, car ils trouvaient inconfortable de rester dormir à l'hôpital après la prise). Une diminution significative de la YBOCS était observée quatre heures après la prise de psilocybine et se maintenait 24 heures après la prise (deux tiers des participants ayant eu une amélioration supérieure ou égale à 50 %) sans différence significative entre les doses. Les scores d'YBOCS avant chacune des prises n'étaient pas statistiquement différents des scores initiaux, suggérant que les effets obtenus à 24 heures ne se maintenaient pas au-delà d'une semaine.

Facteurs prédictifs de bonne réponse

Le principal facteur prédictif de bonne réponse aux psychédéliques à moyen terme dans toutes les indications était l'intensité de l'expérience psychédélique mesurée par le *mystical experience questionnaire* (MEQ30) ou le *11-Dimension altered states of consciousness* (11D-ASC) questionnaire [20,22,29,34,35,39,41]. La dose de psychédéliques et la sévérité du trouble sous-jacent seraient également positivement corrélées à l'efficacité observée [35,41].

Tolérance des psychédéliques

Dans les études interventionnelles, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté [20-22,24,26,29,34,38,42]. Dans les études observationnelles rétrospectives, sept participants ont déclaré avoir ressenti des effets secondaires extrêmement sévères [35,41] tels que des symptômes anxieux, des troubles du sommeil ou des symptômes psychotiques. Dans la plupart des études, les participants ont présenté une augmentation transitoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [20-22,34,38]. Les autres effets secondaires les plus fréquemment associés à la prise de psychédélique étaient des céphalées (28-40 % selon les études) ; des nausées/vomissements, en particulier avec l'ayahuasca (14-57 %) ; de l'anxiété transitoire (17-75 %) et des symptômes psychotiques brefs (7 %) [22,24,26,29,33].

Discussion

Les études thérapeutiques récentes utilisant les psychédéliques (psilocybine, ayahuasca, LSD) montrent que ces molécules ont des effets prometteurs dans différentes indications psychiatriques : les symptômes anxio-dépressifs chez les patients en fin de vie, la dépression, les addictions et le trouble obsessionnel compulsif. Ces études ont été régulièrement recensées dans des revues de la littérature [43-46], la nôtre constituant une première revue systématique de la littérature en langue française.

Les études thérapeutiques présentées dans cet article ont néanmoins certaines limites. Dans l'indication addiction, la plupart des études sont rétrospectives, observationnelles et descriptives [35-37,40,41], entraînant des biais de sélection et de mémorisation, et ne permettant pas d'isoler l'efficacité des molécules au-delà de l'effet placebo. Les études interventionnelles dans les indications dépression, addictions et TOC, ont en grande majorité été menées en ouvert sur un faible nombre de participants, sans comparateur.

La mise en aveugle est en effet complexe, car les psychédéliques ont des propriétés psychotropes puissantes qu'il est difficile de reproduire avec des substances dénuées d'effet psychoactif. On relèvera toutefois l'article de Palhano-Fontes et al. [26], seul essai contrôlé randomisé contre placebo dans l'indication dépression retrouvant une efficacité de l'ayahuasca dans le trouble unipolaire. De même, dans les symptômes anxio-dépressifs chez des sujets en fin de vie, toutes les études sont randomisées et contrôlées contre placebo actif ou psychédélique à faible dose, en *cross-over*, et montrent une supériorité des psychédéliques par rapport au comparateur, même si elles ne permettent pas d'évaluation contrôlée et en aveugle au-delà du *cross-over* [19-22]. Ces dernières ont toutefois comme limite spécifique l'hétérogénéité de leur population, puisqu'elles incluaient différents types de cancer et de pathologie chronique.

Trois méta-analyses confirment l'efficacité et la bonne tolérance des psychédéliques dans le traitement de la dépression et de l'anxiété [47-49]. En particulier, les tailles d'effet sur les critères de jugement principaux entre bras expérimental et bras placebo étaient supérieures à ce qui est habituellement attendu dans les études psychopharmacologiques (Hedge *g*s 0,82 et 1,21 par rapport au placebo) [47,49] et la significativité des effets par rapport à l'état de base persistait à six mois [48].

Par ailleurs, les psychédéliques ont des propriétés particulièrement intéressantes par rapport aux traitements utilisés habituellement en psychiatrie et en addictologie. En effet, l'efficacité maximale est le plus souvent atteinte quelques heures après leur administration [20,24,42], entraîne une amélioration substantielle [20,22,24,26,29,38,42,50], même dans des pathologies résistantes [26,29,38] ou habituellement peu sensibles aux traitements médicamenteux, en addictologie par exemple [36,38,50]. Cette efficacité peut perdurer pendant des mois [19-22,29,38,50], voire des années [18,25,35,39,39]. En ce sens, les psychédéliques pourraient constituer une véritable révolution dans le traitement des affections psychiques pour lesquelles les traitements actuellement disponibles mettent le plus souvent plusieurs semaines à agir, sont partiellement efficaces, et dont l'interruption peut se solder par une rechute.

La réalité de cette efficacité doit cependant être confirmée par des études sur de plus grands échantillons de patients, davantage contrôlées, notamment contre les traitements de référence quand ils existent. En particulier, il serait intéressant de comparer le profil d'efficacité des psychédéliques à celui de la kétamine qui montre, elle aussi, des effets rapides mais éphémères [7,8].

Dans la plupart de ces études, un accompagnement psychologique était proposé, en plus de la prise de psychédélique [18,19,26,29,39,50]. L'idée de favoriser le travail psychothérapeutique à l'aide de substance n'est pas nouvelle. Jean Delay proposait déjà le recours à la narco-analyse dans les troubles psychiatriques, c'est-à-dire la réalisation d'une séance de psychothérapie après injection d'anesthésiants afin d'amoinrir les défenses psychiques [51]. Toutefois, le rôle de la psychothérapie est ici double. Au-delà d'exploiter le matériel psychique mis au jour par la prise de psychédélique, elle sert également à préparer les participants à l'effet psychédélique lui-même, à les accompagner pendant le voyage psychédélique afin de diminuer le risque d'anxiété ou la mauvaise tolérance psychique. La psychothérapie constitue donc un élément de sécurité indispensable qui de surcroît potentialiserait les effets pharmacologiques des psychédéliques [52]. À l'heure où de nombreux patients ne répondent pas suffisamment aux stratégies psychothérapeutiques ou pharmacologiques mêmes complexes utilisées exclusivement l'une de l'autre, l'association d'un accompagnement psychothérapeutique intensif et d'une induction pharmacologique ayant de forts effets psychoactifs ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques [53].

Enfin, plusieurs études rapportent une corrélation entre l'intensité de l'expérience psychédélique pendant la prise des

traitements et l'amélioration au décours [20,22,29,50,54]. En particulier, la dissolution de l'égo et le vécu mystique semblent jouer un rôle important pour soulager l'anxiété de fin de vie, changeant le rapport que les patients entretiennent avec la mort [20,22]. Les mécanismes psychopathologiques qui sous-tendent ces effets sont encore peu connus. L'épiphanie ressentie par les sujets, qui classent bien souvent la prise des psychédéliques comme l'une des expériences les plus marquantes de leur vie [18,25], pourrait refléter le taux d'occupation ou d'activation des récepteurs 5-HT_{2A} [55,56], ouvrant la voie à des études employant des doses de psychédéliques plus importantes, répétées, ou en association avec d'autres molécules sérotoninergiques chez les patients ne répondant pas à une première administration ou rechutant à distance.

Conclusion

Les psychédéliques sont des molécules ayant montré des résultats prometteurs dans le traitement de différentes affections psychiques (anxiété de fin de vie, dépression, addictions, TOC). Elles présentent des caractéristiques singulières puisqu'elles agissent rapidement, intensément, y compris dans des pathologies résistantes et peuvent donner des résultats durables après une prise unique. Le plus souvent associées à la psychothérapie, elles semblent constituer une expérience marquante pour les sujets qui augure d'une évolution favorable. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur, avec une méthodologie scientifique rigoureuse, afin de prouver que les psychédéliques font mieux que le placebo et les soins prodigués en routine.

Déclaration de liens d'intérêts

B.R. déclare ne pas avoir de liens d'intérêts. L.B. a participé au MESC Janssen Neurosciences. L.K. a reçu des honoraires de Recordati, Ethypharm Pharmaceuticals. R.G. a été membre d'un board scientifique pour Janssen, Lundbeck, Roche, SOBI et Takeda. Il a été consultant ou est intervenu comme orateur pour Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Pierre Fabre, Lilly, Lundbeck, MAPREG, Otsuka, Pileje, SANOFI, Servier, LVMH et a reçu des honoraires, et il a reçu un financement pour des travaux de recherche de la part de Servier. Membre fondateur de Regstem. A.B. a donné des conférences pour Lundbeck, Mylan, Merck-Serono et Bristol-Myers Squibb et est membre du board Indivior.

supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.12.002>.

Références

- [1] Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2001 la santé mentale: nouvelle conception, nouveaux espoirs. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2001.
- [2] Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21(3):169–84.
- [3] Smith K. Mental health: a world of depression. *Nat News* 2014;515(7526):180.
- [4] Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *JAMA Psychiatry* 2015;72(8):757–66.
- [5] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905–17.
- [6] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487–97.
- [7] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):351–4.
- [8] Romeo B, Choucha W, Fossati P, et al. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res* 2015;230(2):682–8.
- [9] dos Santos RG, Osorio FL, Crippa JAS, et al. Antidepressive, anxiolytic, and anti-addictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6(3):193–213.
- [10] Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res* 2015;277:99–120.
- [11] Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016;68(2):264–355.
- [12] Sessa B. The psychedelic renaissance: reassessing the role of psychedelic drugs in 21st century psychiatry and society. *Muswell Hill Press*; 2012.
- [13] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7), e1000100.
- [14] Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess Winch Engl* 2003;7(27), iii173.
- [15] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Oxford*; 2000.
- [16] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet] 2011;343 [cité 25 nov 2020] Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>.
- [17] Moher B, Brooks J, Clark MA, et al. A checklist for retrospective database studies—report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2003;6(2):90–7.
- [18] Agin-Liebes G, Malone T, Yalch MM, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2020;34(2):155–66.
- [19] Gasser P, Holstein D, Michel Y, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014;202(7):513.
- [20] Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2016;30(12):1181–97.
- [21] Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(1):71–8.
- [22] Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2016;30(12):1165–80.
- [23] Osório F, de L, Sanches RF, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999 2015;37(1):13–20.
- [24] Sanches R, Osório F, de L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(1):77–81.
- [25] Santos RGD, Sanches RF, Osório F, et al. Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up. *Arch Clin Psychiatry São Paulo* 2018;45(1):22–4.
- [26] Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2019;49(4):655–63.
- [27] Zeifman RJ, Palhano-Fontes F, Hallak J, et al. The impact of ayahuasca on suicidality: results from a randomized controlled trial. *Front Pharmacol* [Internet] 2019;10 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01325/full>.
- [28] Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016;3(7):619–27.
- [29] Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235(2):399–408.
- [30] Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138(5):368–78.
- [31] Lyons T, Carhart-Harris RL. More realistic forecasting of future life events after psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Psychol* 2018;9:1721.
- [32] Stroud JB, Freeman TP, Leech R, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235(2):459–66.
- [33] Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020 [https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630].
- [34] Bogenschutz MP, Forchimes AA, Pommy JA, et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2015;29(3):289–99.
- [35] Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, et al. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2019;33(9):1088–101.
- [36] Ribeiro Barbosa PC, Tofoli LF, Bogenschutz MP, et al. Assessment of alcohol and tobacco use disorders among religious users of ayahuasca. *Front Psychiatry* 2018;9:136.
- [37] Thomas G, Lucas P, Capler NR, et al. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev* 2013;6(1):30–42.

- [38] Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, et al. Pilot study of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2014;28(11):983–92.
- [39] Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43(1):55–60.
- [40] Johnson MW, Garcia-Romeu A, Johnson PS, et al. An online survey of tobacco smoking cessation associated with naturalistic psychedelic use. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2017;31(7):841–50.
- [41] Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid E, et al. Persisting reductions in cannabis, Opioid, and stimulant misuse after naturalistic psychedelic use: an online survey. *Front Psychiatry* 2020;10:955.
- [42] Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, et al. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(11):1735–40.
- [43] Muttoni S, Ardissino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;258:11–24.
- [44] Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erritzoe D. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. [cité 25 nov 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acps.13249>.
- [45] Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, et al. Antidepressive, anxiolytic, and anti-addictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther. Adv Psychopharmacol* 2016;6(3):193–213.
- [46] Santos RG, dos, Bouso JC, et al. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(9):889–902.
- [47] Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ, et al. A meta-analysis of placebo-controlled trials of psychedelic-assisted therapy. *J Psychoactive Drugs* 2020;0(0):1–11.
- [48] Romeo B, Karila L, Martelli C, et al. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: a meta-analysis. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2020 [269881120919957].
- [49] Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;284:112749.
- [50] Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2015;29(3):289–99.
- [51] Delay J. Sur les explorations pharmacodynamiques en psychiatrie: narco-analyse et choc amphetaminique. *Proc R Soc Med* 1949;42(7):491–6.
- [52] Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2018;32(7):725–31.
- [53] Schenberg EE. Psychedelic-assisted psychotherapy: a paradigm shift in psychiatric research and development. *Front Pharmacol [Internet]* 2018;9 [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00733/full#h8>.
- [54] Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol [Internet]* 2018;8 [cité 2 avr 2020] Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00974/full>.
- [55] Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* 2019;44(7):1328–34.
- [56] Preller KH, Herdener M, Pokorny T, et al. The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol* 2017;27(3):451–7.