



Les champignons magiques
et la clinique
Par Vanessa Bombay R1



Plan

- Introduction
- Méthodes de recherche
- Caractéristiques
 - Des études
 - Des patients
- Résultats
- Critique des études
- Conclusion



Question de recherche

- La psilocybine aura-t-elle éventuellement sa place dans le traitement des troubles dépressifs?



Contexte

- La dépression est très prévalente
- Patients :
 - Sous ISRS chroniquement
 - Rechutent malgré les antidépresseurs
- Y aurait-il une alternative?



Neuropharmacologie

- Hallucinogène et psychédélique
- Altérations dans les fonctions cognitives, affectives et perceptuelles
- Pas de dépendance physique
 - Abus et dépendance psychologique possibles

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
2. R. GRIFFITHS, Roland; S. GROB, Charles. « *Hallucinogens as Medicine* ». [en ligne]. (décembre 2010). www.scientificamerican.com [15voctobre 2013].
5. DELGADO, Joao. *Intoxication from LSD and other common hallucinogens*. [document électronique]. Connecticut, Uptodate, mai 2013, uptodate.com



Neuropharmacologie

- La psilocybine est une « pro-drogue »
 - Métabolisée en psilocine
 - Durée d'action de 4-6 heures
- Agoniste des récepteurs 5-HT-1A, 2A, 2C
 - Activité sérotoninergique
 - 5-HT-2A → propriétés hallucinogènes
 - Mêmes cibles que les antidépresseurs

3. KOMETER, Michael; X. VOLLENWEIDER, Franz et al. « *Psilocybin Biases Facial Recognition, Goal-Directed Behavior, and Mood State Toward Positive Relative to Negative Emotions Through Different Serotonergic Subreceptors* », *Biology Psychiatry*. Vol 72 (2012), p. 898-906.

4. KOMETER, Michael; X. VOLLENWEIDER, Franz et al. « *The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders* », *Nature Journal*. Vol 11 (septembre 2011), p. 642-651.



Historique

- Utilisée par des sociétés indigènes à des fins religieuses ou médicales depuis des siècles
- Études extensives dans les années 1950-1960
 - Effets bénéfiques rapportés chez les patients anxieux, dépressifs, cancéreux et alcooliques
 - Dysphorie également rapportée

2. R. GRIFFITHS, Roland; S. GROB, Charles. « *Hallucinogens as Medicine* ». [en ligne]. (décembre 2010). www.scientificamerican.com [15 octobre 2013].

7. S. GROB, Charles. *Psychedelic Medicine: New Evidence for Hallucinogenic Substances as Treatments. The Use of Psilocybin in Patients with Advanced Cancer and Existential Anxiety*. Roberts Praeger, T. B. et Winkelman, M., Westport, Connecticut, 2007, p.205-216.



Historique

- Épidémie d'utilisation d'hallucinogènes dans les années 1960-1970
 - Associés au mouvement hippie et à la rébellion
 - Dépeints par les médias comme des substances d'abus dangereuses
 - Résultats de la littérature ombragés par le sensationnalisme médiatique

2. R. GRIFFITHS, Roland; S. GROB, Charles. « *Hallucinogens as Medicine* ». [en ligne]. (décembre 2010). www.scientificamerican.com [15 octobre 2013].

4. KOMETER, Michael; X. VOLLENWEIDER, Franz et al. « *The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders* », *Nature Journal*. Vol 11 (septembre 2011), p. 642-651.

8. SANDISON, R. et al. « *A role for psychedelics in psychiatry?* », *The British Journal of Psychiatry*. Vol 187 (2005), p.483-485.

9. SESSA, Ben. « *Can psychedelics have a role in psychiatry once again?* », *The British Journal of Psychiatry*. Vol 186 (2005), p. 457-458.



Historique

- Classée 1 par les États-Unis en 1970
 - Cessation des fonds fédéraux
 - Arrêt de l'émission des licences de recherche
 - Marginalisation des chercheurs
 - Fin des investigations

2. R. GRIFFITHS, Roland; S. GROB, Charles. « *Hallucinogens as Medicine* ». [en ligne]. (décembre 2010). www.scientificamerican.com [15 octobre 2013].

4. KOMETER, Michael; X. VOLLENWEIDER, Franz et al. « *The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders* », *Nature Journal*. Vol 11 (septembre 2011), p. 642-651.



Historique

- Depuis les années 1990, les recherches reprennent
 - Qu'elles sont ces études?



Méthodes de recherche

- Medline, EBM, Cochrane
- Mot-clef : psilocybine
- Dates : 2005 à ce jour
- Obtention de 151 articles
 - Sélection de 23 articles en lien avec PICO
 - Exclusion de 12 articles
 - 11 articles retenus



Caractéristiques des études

- 5 essais en double-aveugle avec placebo
- Publiés entre 2006 et 2011
- Petits échantillons (phase 1)
 - Sauf une étude de phase 2
- Résultats significatifs si $p < 0,05$



Critères de sélection

- Inclusion
 - Santé physique et mentale
 - Sauf pour 1 étude chez des patients avec cancer et trouble anxieux
- Exclusion
 - ATCD familiaux de trouble psychotique ou MAB
 - Dépendance ROH ou aux drogues



Caractéristiques des patients

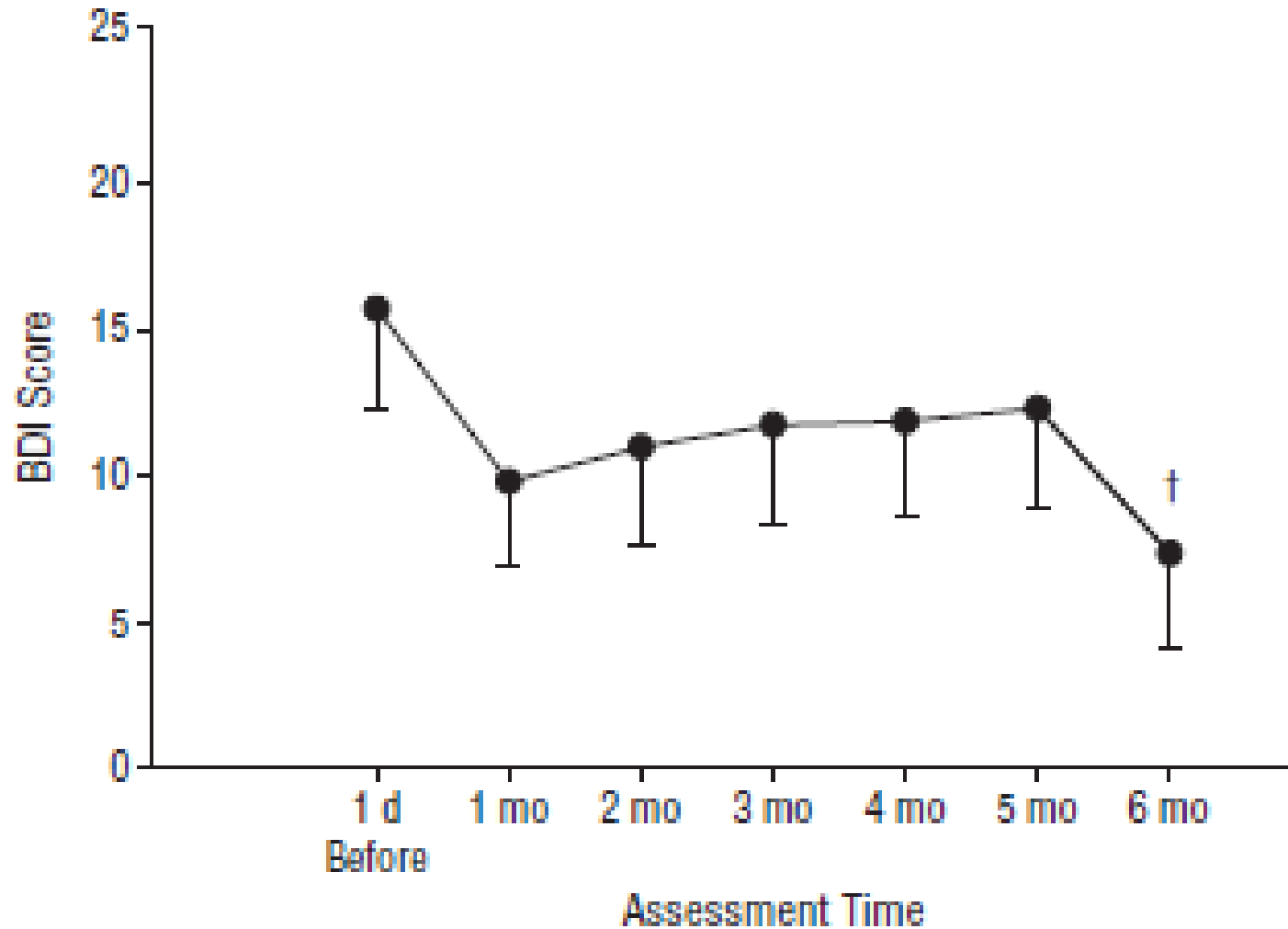
- Âge moyen (30 – 60 ans)
- En santé
- Naïfs aux hallucinogènes ou non



Étude de patients en soins palliatifs

- 12 patients avec cancer en phase terminale et trouble anxieux réactionnel
 - Traités avec une dose modérée unique de psilocybine
 - Mesure de l'impact de cette substance sur leur santé mentale comparativement au placebo

Amélioration de l'humeur



10. S. GROB, Charles et al. « *Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer* », JAMA Psychiatry. Vol 68, no 1 (janvier 2011), p.71-78.



Études de patients en santé

- 54 patients rapportant pratiquer des activités spirituelles régulièrement
 - Haute dose de psilocybine ou placebo pour 36 patients
 - 4 doses de psilocybine en ordre croissant ou décroissant ou placebo pour 18 patients
 - Mesure des effets psychologiques

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



Résultats

- Augmentation du bien-être personnel ou de la satisfaction avec la vie de façon modérée ou élevée
 - Chez 64%-94% de ces patients
 - Effet observé à 1 mois et persistant à 14 mois

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



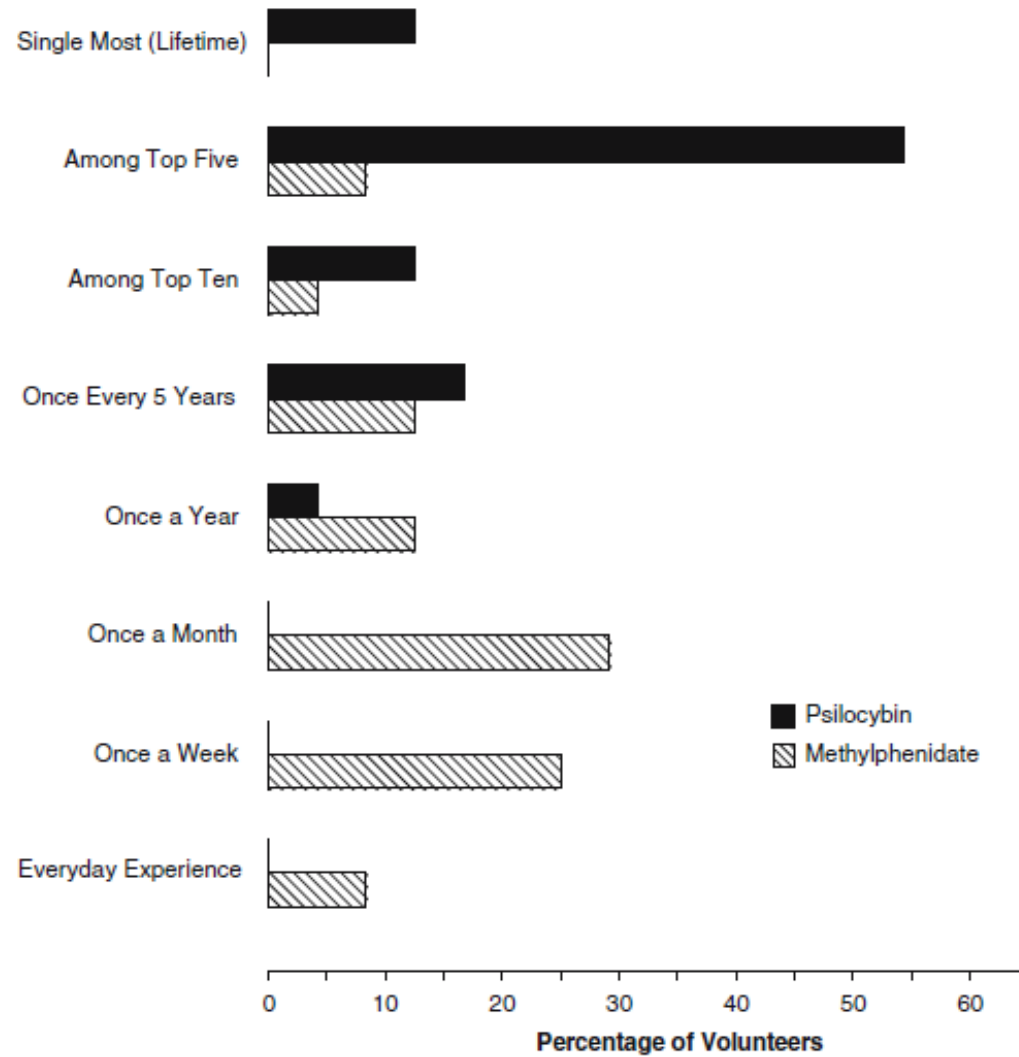
Résultats

- La session représentait l'expérience la plus ou parmi les 5 plus significatives personnellement et spirituellement
 - Pour la majorité des patients (58%-83%)
 - Effet présent à 1 mois et persistant à 14 mois
 - Comparable à la naissance d'un enfant

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



How Personally Meaningful Was the Experience? (Rated 2 months after session, N=24)



1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.



Résultats

- Induction d'altruisme et de changements positifs dans les attitudes, l'humeur et les comportements
 - Chez 61-89% des patients
 - Présents à 1 mois et persistant avec la même magnitude à 14 mois
 - Concordant avec les changements notés par les moniteurs et les proches des patients

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



Résultats

- Les changements de comportements les plus cités :
 - Relations sociales plus harmonieuses
 - Plus de soins physiques et psychologiques envers soi
 - Plus de pratique spirituelle



Résultats

- Peur extrême ou anxiété
 - Jusqu'à 1/3 des patients
 - 2 patients ont comparé l'expérience à aller à la guerre
 - 3 patients ne voudraient jamais répéter l'expérience
- Idées délirantes paranoïdes
 - Jusqu'à 1/5 à 2/5 des patients
 - Transitoires

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



Résultats

- Pas de lien entre ces effets adverses et les scores subséquents de signification personnelle et spirituelle pour la plupart
- Aucune diminution de la satisfaction avec la vie ou du bien-être personnel

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



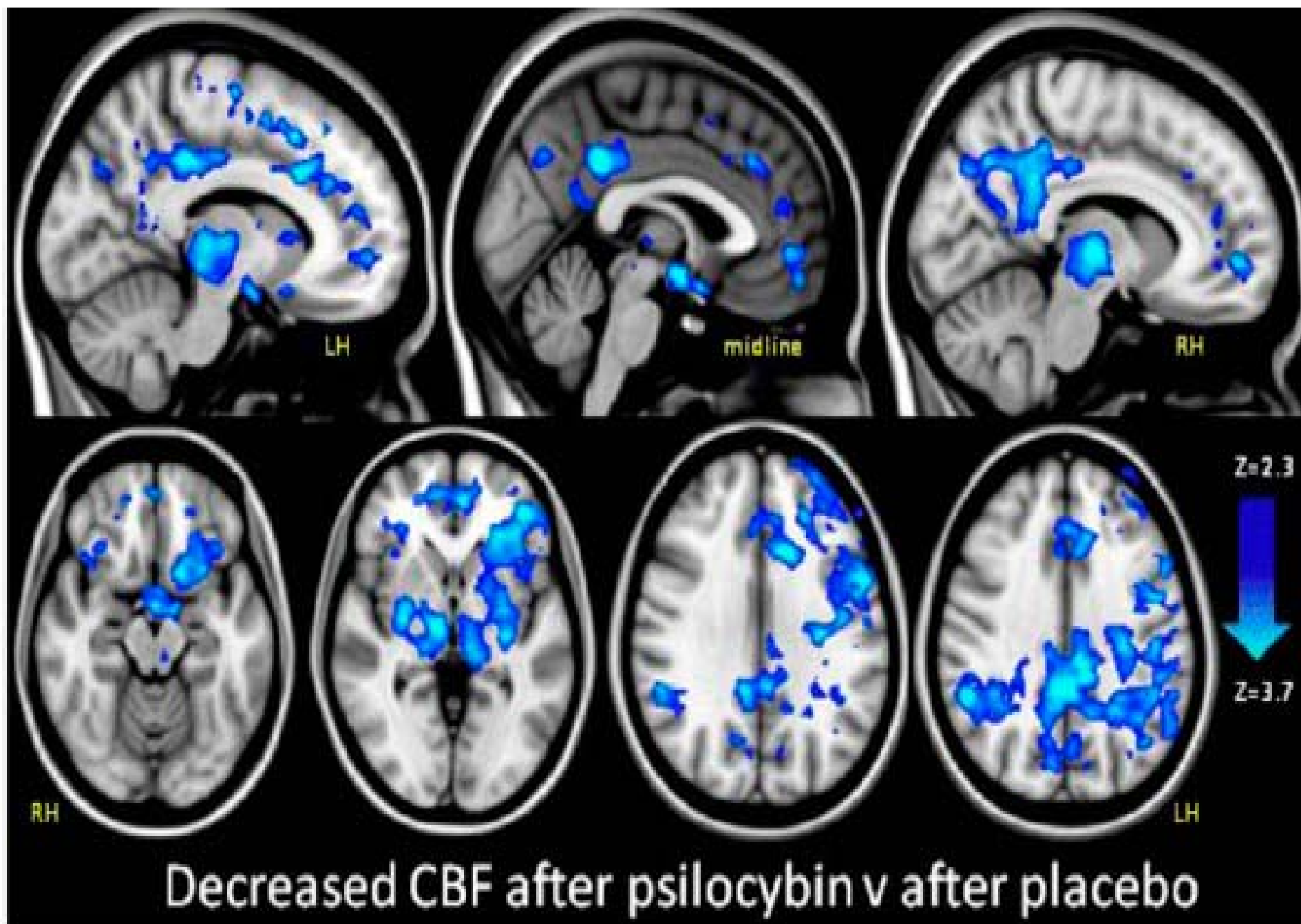
Étude neuroanatomique

- Étude chez 15 patients en santé ayant déjà consommé de la psilocybine
 - Administration de psilocybine ou de NS IV
 - Observation des changements cérébraux sous RMN au repos



Résultats

- Désactivation d'une zone surstimulée dans la dépression : le cortex préfrontal médian
 - Les ISRS ont la même action que la psilocybine au long cours
 - Stimulation des 5-HT-2A → ↑ transmission GABAergique → ↓ activité neuronale





Résultats généraux

- Stimulation sympathique
 - ↑ FC (10 batt/min)
 - ↑ TA (max 187/84)
- Pas d'arythmie au Holter

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
10. S. GROB, Charles et al. « *Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer* », *JAMA Psychiatry*. Vol 68, no 1 (janvier 2011), p.71-78.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



Résultats généraux

- Pas de psychose
- Pas de trouble perceptuel persistant
- Pas de dépendance aux hallucinogènes
- Retour à l'état fonctionnel de base
 - Issues mesurées à moyen terme

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
6. G. DOS SANTOS, Rafael. « *Potential Therapeutic Effects of Psilocybin/Psilocin are Minimized While Possible Adverse Reactions are Overrated* », *The Drug Monit.* Vol 36, No 1 (février 2014), p. 131-132.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.



Critique des études

- Biais de sélection
 - Recrutement faisant en sorte que les gens spirituels sont davantage interpellés
 - Recrutement de patients ayant déjà pris des hallucinogènes
 - Seuls ceux avec des issues favorables voudront participer
- Petits échantillons
 - Puissance insuffisante pour certaines issues
- Randomisation croisée
 - Chaque patient est son propre contrôle
 - Pas une étude randomisée contrôlée



Critique des études

- Biais observation
 - Possible dans les issues subjectives mais mesurées de la même façon pour tous
 - Possible chez les gens ayant déjà consommé des hallucinogènes (attentes positives)
 - Limité par le double-aveugle efficace
 - Limitée dans les issues objectives (RMN)
- Limitation de la validité externe



Conclusion

- La psilocybine est une substance sécuritaire et efficace lorsqu'administrée dans un environnement de support
- Son efficacité s'explique d'un point de vue neurobiologique :
 - Stimulation des récepteurs 5-HT-2A amenant une désactivation de zones cérébrales impliquées dans la dépression



Retour à la question de recherche

- La psilocybine aura-t-elle éventuellement sa place dans le traitement des troubles dépressifs?
 - Probablement
 - Nécessité d'études de phase 2 chez des patients dépressifs



Conclusion

- Sujet controversé
 - On ne peut nier la nécessité de plus d'investigations
- Suscite plusieurs questionnements
 - Amène un changement sur notre perception des drogues de rue :
 - Pourquoi sont-elles toutes autant démonisées?
 - Est-ce qu'on se serait trompé?
 - Pourquoi les compagnies pharmaceutiques ne s'y intéressent-elles pas davantage?



Ressources

- MAPS
 - *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies*
 - Organisme sans but lucratif ayant pour objectif de promouvoir la recherche sur les psychédéliques
- Vidéo explicatif
 - *Psilocybin and the Psychedelic State*



Conclusion

- « Si l'idée n'est pas à priori absurde, elle est sans espoir. »
– Albert Einstein





Bibliographie

1. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 2006, http://www.hopkinsmedicine.org/press_releases/2006/griffithspsilocybin.pdf.
2. R. GRIFFITHS, Roland; S. GROB, Charles. « *Hallucinogens as Medicine* ». [en ligne]. (décembre 2010). www.scientificamerican.com [15 octobre 2013].
3. KOMETER, Michael; X. VOLLENWEIDER, Franz et al. « *Psilocybin Biases Facial Recognition, Goal-Directed Behavior, and Mood State Toward Positive Relative to Negative Emotions Through Different Serotonergic Subreceptors* », *Biology Psychiatry*. Vol 72 (2012), p. 898-906.
4. KOMETER, Michael; X. VOLLENWEIDER, Franz et al. « *The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders* », *Nature Journal*. Vol 11 (septembre 2011), p. 642-651.



Bibliographie

5. DELGADO, Joao. *Intoxication from LSD and other common hallucinogens*. [document électronique]. Connecticut, Uptodate, mai 2013, uptodate.com
6. G. DOS SANTOS, Rafael. « *Potential Therapeutic Effects of Psilocybin/Psilocin are Minimized While Possible Adverse Reactions are Overrated* », *The Drug Monit.* Vol 36, No 1 (février 2014), p. 131-132.
7. S. GROB, Charles. *Psychedelic Medicine: New Evidence for Hallucinogenic Substances as Treatments. The Use of Psilocybin in Patients with Advanced Cancer and Existential Anxiety*. Roberts Praeger, T. B. et Winkelman, M., Westport, Connecticut, 2007, p.205-216.
8. SANDISON, R. et al. « *A role for psychedelics in psychiatry?* », *The British Journal of Psychiatry*. Vol 187 (2005), p.483-485.
9. SESSA, Ben. « *Can psychedelics have a role in psychiatry once again?* », *The British Journal of Psychiatry*. Vol 186 (2005), p. 457-458.



Bibliographie

10. S. GROB, Charles et al. « *Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer* », JAMA Psychiatry. Vol 68, no 1 (janvier 2011), p.71-78.
11. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later*. [document électronique]. Baltimore, SAGE Publications Ltd, 2008, <http://csp.org/psilocybin/Hopkins-CSP-Psilocybin2008.pdf>.
12. R. GRIFFITHS, Roland et al. *Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects*. [document électronique]. Baltimore, Springer, 15 juin 2011, <http://www.heffter.org/docs/2013pdf/Mystical%20Exp%20Follow-up%202011.pdf>.
13. L. CARHART-HARRIS, Robin et al. « *Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin* », PNAS. Vol 109, no 6 (7 février 2012), p. 2138-2143.