

**Esketamine et Psilocybin – La comparaison de l’effet de deux molécules psychédéliques sur le traitement de la dépression : Revue systématique**

**INTRODUCTION**

La **psilocybine** est une substance naturelle présente dans les champignons Grophoriacees. C’est une prodrogue qui diminue le débit sanguin cérébral dans l'amygdale, une zone hyperréactive dans la dépression, et dans le cortex cingulaire postérieur, qui régule les émotions, la mémoire et la conscience. L'action se manifeste 20 à 40 minutes et dure environ 4 à 6 heures. La psilocybine est basée sur la structure de la tryptamine et a une configuration des atomes d'oxygène et d'azote similaire à celle de la sérotonine, ce qui lui permet de se lier aux récepteurs 5-HT2, en particulier 5-HT2A et 5-HT2C. Ce mécanisme pourrait être à l'origine de l'effet antidépresseur de la psilocybine. Elle provoque aussi un **état de conscience altéré.**

Malgré l'utilisation récréative des champignons psilocybes, la psilocybine semble être sans danger, n’entraîne pas de dépendance (car les psychédéliques sérotoninergiques n'affectent pas directement le système dopaminergique), n'altère pas la fonction hépatique et ne provoque pas de toxicité tissulaire.

La **kétamine**, synthétisée pour la première fois dans les années 1960, a un passé d'utilisation abusive et a été placée sous restrictions fédérales. En 2019, la FDA a approuvé l'esketamine en spray nasal pour le traitement de la dépression résistante. L'esketamine est un agoniste des récepteurs NMDA et provoque une libération accrue de glutamate et renforce la signalisation neurotrophique. Par conséquent, elle affecte les fonctions cérébrales qui régulent les émotions et l'humeur. Elle entraine aussi une **dissociation** qui est un état dans lequel les patients semblent éveillés, ne répondent pas aux stimuli sensoriels, mais conservent une activité respiratoire spontanée. Les symptômes de dissociation peuvent conduire à une **utilisation récréative** et au phénomène de **tolérance**. Administrée par **voie intranasale**, elle est absorbée rapidement, avec une biodisponibilité d'environ 50 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte 20-40 min après la prise et le délai moyen (T 1/2) est de 4-12 h. L'esketamine est utilisée dans le traitement du TRD, en association avec ISRS et les IRSNa.

Des études récentes ont prouvé que l'esketamine et la psilocybine peuvent produire des effets rapides qui atténuent les symptômes dépressifs. Cette revue a pour but d'évaluer ces études, de comparer ces substances altérant l'esprit et, si possible, d'évaluer leur validité en tant qu'agents antidépresseurs potentiels.

**METHODE**

L'objectif de ce travail est de comparer et d'examiner l'utilisation potentielle de deux substances psychoactives l'esketamine et la psilocybine, dans le traitement de la dépression. Sur la base des directives fournies par la déclaration PRISMA (Primary Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). La base de données PubMed/MEDLINE a été utilisée pour identifier les articles susceptibles d'être analysés en utilisant les termes de recherche suivants: (dépression) AND (psilocybine) OR (kétamine). La recherche documentaire a été effectuée le 30 décembre 2021, et 617 articles ont été obtenus. Un total de **12 études** ont été incluses dans l'analyse. **Toutes les études étaient des essais contrôlés et randomisés**.

**RESULTATS**

**Effets rapides**

Les études comparant l'esketamine associée à un ISRS à un ISRS seul ont indiqué les effets rapides de l'esketamine, mesurés 2 à 4 et 24 heures après la prise avec une différence significative pour la dose de 84 mg d'eskétamine. De même, a été observée un jour après l'administration de psilocybine une réduction statistiquement significative des scores de HADS et BDI.

**Résultats à long terme**

L'esketamine a été administrée deux fois par semaine en même temps que le traitement antidépresseur pris quotidiennement pendant 2 ou 4 semaines. Une tendance à la baisse des symptômes dépressifs a été observée au 25e et au 28e jour du traitement à l'eskétamine. Le temps médian avant la rechute était de 34 jours et de 44 jours pour les rémittents et les répondeurs

La psilocybine a été administrée au cours de deux séances, espacées de 3 à 7 semaines. La psilocybine a démontré des effets antidépresseurs 6 à 7 semaines après son administration, ces effets étaient maintenus jusqu'au suivi de 6 et 8 mois.

**Suicidalité**

L'esketamine a démontré une amélioration significative et rapide (24h) des pensées suicidaires surtout en cas symptômes dépressifs sévères. Néanmoins, des pensées suicidaires sont apparues chez certains patients pendant le traitement par esketamine. Cependant, l'incidence de ces symptômes était comparable à celle des groupes placebo.

Dans le cas de la psilocybine, ses effets contre la suicidalité ont été évalués à la sixième semaine de l'étude. La diminution des scores SIDAS était plus importante dans le groupe psilocybine que dans le groupe escitalopram.

**Effets indésirables**

Aucune des études sur la psilocybine n'a révélé d'EI grave, qu'il soit médical ou psychiatrique, pendant la période d'administration. Les EI psychiatriques les plus fréquents étaient une anxiété passagère, tandis que les EI somatiques les plus fréquents étaient des maux de tête et des migraines, une élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, des nausées et des vomissements.

Tous les EI étaient transitoires, tolérables et avaient complètement disparu à la fin des séances. Aucun participant n'est devenu dépendant de la psilocybine, il n'y a eu aucun cas de symptômes psychotiques prolongés ou de troubles de la perception liés aux hallucinogènes, et aucun participant n'a dû être hospitalisé en psychiatrie. Les EI psychiatriques les plus fréquents étaient la dissociation, le trouble dissociatif et l'anxiété passagère, tandis que les EI somatiques les plus fréquents étaient les céphalées, les étourdissements et le vertige, les nausées, la dysgueusie et l'élévation de la pression artérielle.

Certains d'entre eux ont conduit au sevrage. Certains patients ont dû réduire les doses d'esketamine en raison d'une intolérance. Aucun symptôme de sevrage n'a été observé pendant une ou deux semaines après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu de rapports d'abus de drogues ou d'état de manque pendant la phase de suivi.

**DISCUSSION**

Le nombre de diagnostics de dépression ne cesse d'augmenter et les thérapies actuelles ne sont pas assez efficaces. Des opinions courantes sur l'origine de la maladie sont erronées. Alors qu'une récente étude systématique suggère fortement que l'hypothèse sérotoninergique de la dépression, la plus populaire jusqu'à présent, n'est pas corroborée, d'autres théories doivent être examinées, par exemple, le déséquilibre d'autres monoamines (noradrénaline, dopamine), les modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la neuroinflammation, la perturbation de la neurogenèse, la génétique, l'épigénétique et les facteurs environnementaux).

Ceci étant dit, la nécessité de trouver de nouveaux agents est une priorité indiscutable en psychiatrie. Jusqu'à présent, les chercheurs ont réussi à démontrer l'effet antidépresseur d'un dissociatif, l'eskétamine, ce qui a conduit à sa récente approbation pour le traitement des troubles du sommeil et des troubles mentaux avec des pensées ou des comportements suicidaires. Actuellement, l'intérêt tourne autour de l'utilisation potentielle de la psilocybine, un hallucinogène sérotonergique, dans le traitement de la dépression.

 Le tableau ci dessous énumère brièvement les principales caractéristiques de ces deux substances.

La psilocybine produit une expérience d'état modifié de conscience (EMC), communément appelée hallucination, qui dure de 4 à 6 heures. Bien qu'aucune corrélation n'ait été trouvée entre la dissociation et l'effet antidépresseur de l'esketamine, l'ASC et les expériences de type mystique qui peuvent se produire pendant les séances de psilocybine sont considérés comme ayant des résultats thérapeutiques profonds et positifs.

 Le risque d'abus et de mauvaise utilisation de ces substances est une question importante qui doit également être abordée.

L'esketamine et la psilocybine ont toutes deux un passé d'utilisation récréative qui a conduit à leur interdiction dans le passé. La psilocybine est également une substance contrôlée et est connue pour être utilisée à des fins récréatives

Cependant, son potentiel d'abus, ainsi que le risque de dépendance, semblent être faibles, principalement en raison des effets durables et de la tolérance immédiate.

 Dans le cas de la psilocybine, l'état d'altération de l'esprit peut être puissant et parfois même accablant. La présence d'un thérapeute qualifié pendant et après la séance est donc essentielle pour un traitement sûr et efficace

Les séances de psilocybine doivent notamment être considérées comme une partie de la psychothérapie plutôt que comme une expérience individuelle. Les études incluses dans cette revue n'ont révélé aucun événement indésirable grave pendant et après le traitement à la psilocybine et aucun retrait grave lié à un EI n'a été détecté (une personne a arrêté le traitement en raison de vomissements, qui n'ont pas été classés comme graves).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Psilocybine | Esketamine |
| Mécanisme d’action | Action sur les récepteurs 5 HT2A | Bloque des sous-unités des récepteurs NMDA des interneurones GABA. |
| Association | Avec psychothérapie | Avec les ISRS et ISRSNa |
| Indications | En cours de recherche pour EDM  | Dépression résistante, EDM avec idées ou risque suicidaire |
| Effets sur les fonctions cognitives | Altérations des faculté mentales, hallucinations | Dissociation |
| Effets sur idées suicidaires | Probablement réduction du risque suicidaire | Réduction du risque suicidaire |
| Avantages | Non addictif, non hépatotoxique, non toxique pour les tissus ;Voie d'administration : **orale** ;Apparition rapide et effets à long terme (jusqu'à **6 mois**)Effets indésirables mineursRisque d'abus est nul ou faible | Voie d'administration : **nasale** ;Apparition rapide et effets à long terme (jusqu'à **7 semaines**) |
| Inconvénients | Mauvais usage potentiel (doit être administré dans des conditions contrôlées)Attention : peut induire un accès manie chez les patients bipolaires, et peut augmenter le risque d'arrêt cardiaque et de décès en cas de maladies cardiovasculaires. | Altération de l'esprit (l'administration doit se faire dans une clinique et être étroitement surveillée)Utilisation non recommandée pendant : grossesse ou chez les femmes en âge de procréer, et chez enfants de moins de 7 ans.Contre-indications : hypersensibilité (également à la kétamine), anévrisme, hémorragie intracérébrale, crise cardiaque récente. Peut présenter un potentiel d'abus |
| Effets secondaires | Augmentation transitoire de la pression artérielle (PA), tremblements, peur et tristesse, céphalées transitoires | Peut produire des effets indésirables graves (idées suicidaires, tentative de suicide, accident vasculaire cérébral lacunaire, crises d'épilepsie)Autres : sédation, augmentation transitoire PA |

 Parallèlement, toutes les études sur l'esketamine ont fait état d'effets indésirables graves qui, dans certains cas, ont conduit à l'arrêt du traitement. Néanmoins, davantage d'études sur la psilocybine doivent être menées pour vérifier son innocuité.

 Les études incluses dans cette revue présentent quelques limites. L'esketamine étant déjà approuvée par la FDA, il a été décidé de se concentrer sur les études relatives à la psilocybine.

 Il y a une incohérence dans les études. Les résultats ont été mesurés à l'aide de différentes échelles, ce qui complique quelque peu la comparaison de ces études avec celles portant sur l'eskétamine.

L'autre limite des études sur la psilocybine est la petite taille des échantillons, allant de 29 à 59.

Une autre limite à considérer est l'intégrité des procédures d'aveuglement, qui est commune à l'esketamine et à la psilocybine. Comme ces substances, en particulier la psilocybine, sont hautement psychoactives, il peut être impossible de maintenir la conception en double aveugle qui est aujourd'hui la norme pour les études cliniques. Les chercheurs ont tenté de surmonter ce problème en administrant un placebo actif, tel que la niacine, ou de faibles doses de la même substance psychoactive qui est administrée à des doses plus élevées au groupe expérimental.

**CONCLUSIONS**

Comme l'indique cette revue, l'esketamine agit rapidement et ses effets peuvent persister jusqu'à 7 semaines. Ces effets sont supérieurs à ceux des antidépresseurs oraux classiques. De plus, l'esketamine réduit les pensées suicidaires et les symptômes de dépression sévère. La psilocybine démontre également des effets antidépresseurs rapides et à long terme, avec des effets comparables à la pharmacothérapie standard. L'esketamine et la psilocybine se sont avérées sûres si elles sont utilisées dans des conditions contrôlées. Les études suggèrent que les effets de la psilocybine sont comparables à ceux de l'esketamine et des antidépresseurs standard déjà approuvés et qu'elle pourrait également être utilisée comme agent antidépresseur.

**Dr Hicham Laaraj**

**Service de psychiatrie**

**CHU Souss Massa**

**Novembre 2022**