

Licence : Creative Commons 4.0 

L'EFFET BÉNÉFIQUE DE L'EXPÉRIENCE MYSTIQUE DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF CARACTÉRISÉ À TRAVERS L'UTILISATION DE LA PSILOCYBINE

UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

*Alessia Calanchini

Mémoire de Master, Université de Fribourg, Suisse

***Auteure correspondante** : Mme Alessia Calanchini. alessia.calanchini@unifr.ch

Citation : Calanchini, A. (2024). L'effet bénéfique de l'expérience mystique dans le trouble dépressif caractérisé à travers l'utilisation de la psilocybine. Une revue systématique de la littérature. Cortica 3(2) 155-210 <https://doi.org/10.26034/cortica.2024.6098>

Résumé

La dépression est l'un des principaux problèmes de santé publique actuels. Malgré la recherche, il est encore difficile de comprendre tous les mécanismes qui sous-tendent le développement de ce trouble. C'est pourquoi tous les traitements utilisés ne sont pas efficaces, ce qui conduit inévitablement à des formes de dépression résistantes aux traitements. Depuis une vingtaine d'années, la reprise des recherches sur les substances psychédéliques semble prometteuse : en effet, leur pouvoir thérapeutique dans divers troubles mentaux, dont la dépression, a été mis en évidence. L'objectif de cet article est d'étudier l'impact bénéfique de l'expérience mystique induite par la psilocybine sur la dépression, compte tenu de la littérature

actuelle. Pour ce faire, une recherche systématique a été menée en utilisant la méthode PRISMA et cinq études ont été prises en compte. Les résultats montrent effectivement le rôle de l'expérience mystique dans la réduction de la dépression. Toutefois des incohérences subsistent dans la définition de certains concepts. Les études futures devraient mieux définir le concept d'expérience mystique et les bienfaits potentiels qui peuvent être appliqués non seulement à la dépression mais aussi à divers troubles.

Mots-clés : Psilocybine, expérience mystique, dépression

Abstract

Depression is one of today's major public health problems. Despite research, it is still difficult to understand all the mechanisms underlying the development of this disorder. This is why not all treatments used are effective, leading inevitably to forms of depression that are resistant to treatment. In the last twenty years or so, research into psychedelic substances has shown promise: their therapeutic power in various mental disorders, including depression, has been demonstrated. The aim of this article is to study the beneficial impact of psilocybin-induced mystical experience on depression, considering the current literature. To this end, a systematic search was conducted using the PRISMA method, and five studies were considered. The results effectively demonstrate the role of mystical experience in reducing depression. However, inconsistencies remain in the definition of certain concepts. Future studies should better define the concept of mystical experience and the potential benefits that can be applied not only to depression but also to various disorders.

Keywords: Psilocybin, mystical experience, depression

1. INTRODUCTION

Les qualités des psychédéliques ont été décrites dès l'Antiquité dans le cadre de la médecine chamanique (Sueur, 2017). En particulier en Amérique Centrale et en Amérique du Sud, depuis plusieurs siècles, des substances psychédéliques ont été utilisées à des fins spirituelles, divinatoires ou thérapeutiques dans des contextes chamaniques (Carod- Artal, 2015).

Plus récemment, la découverte du LSD par Albert Hofmann en 1943 a marqué le début d'une ère de recherche scientifique sur les psychédéliques, suscitant un intérêt scientifique (Hofmann, 1997 ; Sepúlveda, 2023). Les études montrent en fait que les psychédéliques produisent des modifications de la conscience au niveau comportemental et neurobiologique (Calvey & Howells, 2018 ; Kelmendi et al., 2022).

La psilocybine fait partie des hallucinogènes sérotoninergiques et est utilisée depuis les années '60 pour son potentiel thérapeutique (Tylš et al., 2014 ; Calvey et Howells, 2018). Cette substance a été testée pour la première fois lors de l'expérience « Good Friday » (Pahnke, 1963). Les résultats montrent que cette substance peut favoriser l'expérience mystique, décrite comme similaire à celle qui se produit spontanément dans des contextes spirituels. Il s'agit d'une expérience "*unitive, perceptive, non sensorielle*" (Schmitt et al., 2010), profonde et intense au cours de laquelle ceux qui la vivent ont l'impression de

ne faire qu'un avec leur environnement (Barrett & Griffiths, 2018).

Doblin (1991), 25 ans plus tard, dans un follow up de l'étude de Pahnke, observe des résultats similaires concernant le lien entre la psilocybine et l'état mystique. Il note également que les participant-e-s du groupe expérimental montrent des changements positifs dans leurs attitudes et leur comportement. À cet égard, les recherches de Griffiths et al. (2006 ; 2008) confirment que l'administration contrôlée de psilocybine provoque des expériences mystiques en participant-e-s volontaires et sains caractérisées par une signification personnelle importante et durable. La recherche de Studerus et al. (2011) montre en outre qu'un changement substantiel dans les valeurs et les attitudes est possible.

Le récent retour de la recherche clinique a remis en évidence les effets positifs et bénéfiques des psychédéliques classiques dans le traitement des troubles physiologiques et psycho-pathologiques telles que les troubles liés au cancer, les troubles obsessionnels compulsifs, la dépression, les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives, la douleur chronique, céphalée en grappe (Winkelman, 2014 ; Tupper et al., 2015 ; Ross, 2018 ; Moreton et al., 2023 ; Artin et al., 2021).

La psilocybine en particulier présente une faible prédisposition à l'abus vu l'absence des comportements de recherche et des symptômes physiques de sevrage et donc est

considéré relativement sûr (Johnson et Griffiths, 2017). Malgré cela, l'expérience psychédélique n'est pas toujours vécue de manière positive, en particulier dans un environnement non contrôlé. Cependant, bien que l'expérience puisse être vécue de manière négative et classée comme la plus difficile ou l'une des plus difficiles, la majorité des participant-e-s déclarent en avoir tiré profit même dans un environnement non contrôlé (Barrett et al., 2016 ; Carbonaro et al., 2016). Sur la base de ces informations, est possible déduire que, quelle que soit la valeur de l'expérience psychédélique vécue, des bénéfices peuvent être retirés dans plusieurs domaines. Toutefois, l'accent doit être mis sur la manière dont l'expérience est ensuite intégrée au niveau spirituel et personnel afin de donner un sens à ce qui a été vécu (Lukoff et Lu, 1988).

La dépression résistante au traitement pharmacologique est considérée comme un échec de la rémission malgré l'application d'un traitement approprié (Souery et al., 2007). La littérature suggère que dans le contexte de la dépression majeure, il y a une plus grande association avec la dépression résistante au traitement et qu'un tiers des patients traités résistent au traitement (Souery et al., 2007 ; Gaynes et al., 2020 ; Zhdanaya et al., 2021). Ce type de dépression entraîne des coûts médicaux plus élevés chez les patients atteints de troubles dépressifs majeurs (Crown et al., 2002 ; Gibson et al., 2010), car ils sont par exemple plus susceptibles d'être hospitalisés. Il est donc important de se

concentrer sur de nouveaux types de thérapies et de traitements. Dans le cadre des thérapies par drogues psychédéliques, la psilocybine est l'une des molécules les plus étudiées pour ses propriétés antidépressives, notamment dans le traitement de l'anxiété et des symptômes dépressifs chez les patients mourants (Bottemanne et al., 2023). Enfin, des études récentes semblent mettre en évidence les résultats cliniques de la psilocybine dans le cadre de la dépression résistante aux traitements (Carhart-Harris et al., 2018a ; Goodwin et al., 2022).

Finalement, concernant le lien avec l'expérience mystique, la littérature suggère que la présence et l'intensité de l'expérience mystique contribuent à l'efficacité thérapeutique (Crosby, 2002 ; Ko et al., 2022). L'expérience mystique prédit le bien-être psychologique (Snell et al., 2015) et prédit des résultats positifs en matière de santé mentale tels que la dépression (Kangaslampi, 2023).

Compte tenu du potentiel de la psilocybine pour accéder à l'état mystique, j'ai décidé d'approfondir cette recherche en me basant sur les caractéristiques de cette substance et sur les définitions liées à l'état mystique afin de mieux définir la relation entre ces deux éléments. En particulier, je me concentrerai sur les mécanismes qui permettent d'accéder à l'expérience mystique au moyen de la psilocybine et sur les bénéfices qui en résultent dans une population avec un diagnostic de dépression.

2. CONTEXTE THÉORIQUE

2.1 Dépression caractérisé

2.1.1 Présentation clinique et diagnostique

Selon le Manuel Diagnostique et Statistiques des troubles mentaux DSM-5 (APA, 2013) le trouble dépressif caractérisé se caractérise par (A) la présence d'au moins cinq symptômes suivants dont l'un au moins doit être le symptôme (1) ou (2) de la liste: (1) Humeur dépressive ; (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour les activités ; (3) Perte ou gain de poids ; (4) Insomnie ou hypersomnie ; (5) Agitation ou ralentissement psychomoteur ; (6) Fatigue ou perte d'énergie ; (7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée ; (8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision ; (9) Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider. (APA, 2013, p.200). (B) Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (APA, 2013, p.200). (C) L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale (APA, 2013, p.200).

Le terme « majeur » dans le contexte du trouble dépressif permet de différencier les cas cliniquement significatifs des cas légers,

tout en regroupant tous les types de dépression significative sous une même classification en fonction de la sévérité symptomatologique (Paris, 2014). Il en résulte un diagnostic extrêmement hétérogène qui présuppose une approche thérapeutique de type « one-size-fits-all » qui ne peut évidemment pas être appliquée à l'ensemble de la population clinique de manière égale (Paris, 2014). En effet, il existe une grande différenciation des individus en fonction de la symptomatologie, de l'occurrence des épisodes, de la comorbidité et de l'évolution de la maladie (Cai et al., 2020). L'étude de Kennedy et al. (2018) montre comment cette énorme hétérogénéité découle du fait que les symptômes peuvent être combinés de plus de 200 manières différentes pour répondre au critère diagnostique. Il est donc compréhensible que seul un tiers des personnes parviennent à une rémission après la première tentative de traitement (Østergaard et al., 2011 ; Kennedy et al., 2018). En outre, l'influence marquée de la pharmacologie conduit dans de nombreux cas à un surdiagnostic du trouble malgré le fait que les patients n'adhèrent pas pleinement aux critères formels nécessaires, ce qui entraîne nécessairement un traitement qui n'est pas adapté aux besoins du patient (Paris, 2014). A tel point que spécifiquement, 50 % des patients ne répondent pas de manière adéquate à la thérapie médicamenteuse (Kennis et al., 2020). Il est donc nécessaire de ne pas se focaliser uniquement sur l'observation des symptômes comme critère

de diagnostic, mais d'investiguer les phénomènes biologiques sous-jacents (Lynch et al., 2020).

2.1.2 Prévalence

Le trouble dépressif caractérisé est l'un des troubles les plus invalidants et les plus répandus dans le monde (Bottemanne et al., 2023). La prévalence du trouble dépressif caractérisé au cours de la vie varie de 2 à 21 % dans le monde (Gutiérrez-Rojas et al., 2020). En outre, des enquêtes menées aux États-Unis suggèrent qu'un tiers des personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé sont résistantes au traitement (Zhdanaya et al., 2021). Il existe en effet une forte association entre ces deux types de dépression (Souery et al., 2007 ; Gaynes et al., 2020 ; Zhdanaya et al., 2021). Ce constat est cohérent avec le problème lié à l'hétérogénéité et à l'inadéquation des traitements pharmacologiques pour l'ensemble des patients évoqués dans le sous-chapitre précédent.

Les recherches actuelles montrent que les femmes sont également plus susceptibles d'être touchées par ce type de trouble. Plus précisément, il semblerait qu'un tiers des femmes connaissent un épisode dépressif caractérisé au cours de leur vie. Cette différence entre les sexes serait due à des différences hormonales ou à des facteurs de stress psychosociaux qui distinguent les

hommes et les femmes (Bains et Abdijadid, 2020).

Enfin, l'OMS estime que la prévalence de la dépression clinique au cours de la vie se situe entre 10 et 15 % de la population mondiale (Lohoff, 2010).

2.1.3 Etiologie et pathogénèse

L'étiologie de la dépression est multifactorielle. Elle repose donc sur des facteurs biologiques, génétiques et psychosociaux (Bains et Abdijadid 2020). Cette hypothèse est confirmée par le fait que, bien qu'il existe des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques, les interventions individuelles peuvent avoir une efficacité modeste, suggérant ainsi que chaque individu correspond à un traitement approprié et donc personnalisé (Durisko et al., 2015). Cependant, le fait qu'il existe une interaction complexe entre différents facteurs rend difficile la compréhension complète de l'étiologie des troubles (Fakhoury, 2016).

En ce qui concerne les facteurs génétiques, les études sur les jumeaux montrent que la dépression caractérisée a une héritabilité allant de 40 à 50 % (Lohoff, 2010 ; Shadrina et al., 2018 ; Kendall et al., 2021 ; Cui et al., 2024) et qu'au niveau familial, la présence d'un parent au premier degré atteint de ce trouble entraîne un risque de deux à trois fois plus élevé (Lohoff, 2010 ; Shadrina et al., 2018). Bien qu'il existe une base génétique, il n'a pas encore été possible d'identifier les

gènes impliqués dans l'apparition de la dépression majeure. Est supposé toutefois qu'une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux joue un rôle crucial.

En ce qui concerne les facteurs environnementaux, ceux-ci jouent un rôle déterminant dans le développement de différents troubles mentaux, en l'occurrence la dépression. En effet, les facteurs négatifs liés à la période prénatale/natale (enfants plus à risque) et les facteurs négatifs liés au contexte socioculturel de l'individu semblent plus influents que les facteurs génétiques (Nabeshima et Kim, 2013). Des éléments tels que les traumatismes, le névrosisme, l'introversion, le manque de soutien et le stress ont un impact négatif sur l'individu en provoquant l'apparition d'une dépression (Marx et al., 2023).

Enfin, il faut considérer que dans la pathogénèse de la dépression, comme dans celle d'autres troubles, les facteurs génétiques et environnementaux n'expliquent pas à eux seuls l'apparition de la maladie mais leur interaction doit être prise en compte (Savenau et Nemeroff, 2012). D'autres hypothèses en dehors des facteurs environnementaux et génétiques doivent également être considérées, comme les théories des monoamines, des synthèses endocriniennes, des facteurs neurotrophiques et de la neurogenèse.

La théorie des monoamines suppose qu'il existe un déficit de sérotonine, de dopamine et

de norépinéphrine dans certaines zones du cerveau qui conduit au développement de la dépression (Shadrina et al., 2018). Par exemple, les antidépresseurs ISRS et IRSN ont été créés à partir de cette théorie (Harmer et al., 2017). Cependant, selon Boku et al. (2018), cette théorie ne permet pas d'expliquer la latence de la réponse des antidépresseurs. Par conséquent, malgré le rôle évident de ces molécules dans la conception de la dépression, il n'est pas suffisant pour justifier l'apparition du trouble.

Des dysfonctionnements endocrinologiques ont été observés dans la dépression. Ces anomalies concernent des régions du cerveau telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale et ont un impact sur les symptômes dépressifs car elles génèrent des déficits cognitifs, de la dysphorie, de l'anxiété, une diminution de l'appétit et des irrégularités du sommeil (Gold, 2021).

Les études neuroendocrinologiques sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) montrent une activité accrue de ce système, et donc une augmentation du taux de cortisol dans le sang, chez les patients souffrant de dépression. Ce mécanisme semble soutenir le développement de la dépression : cette hypothèse est en effet confirmée par le fait que les patients dépressifs présentent un taux élevé de cortisol dans le sang ou d'autres déficits dans le système, montrant ainsi une corrélation avec le facteur de stress HPA (Keller et al., 2017 ; Shadrina et al., 2018). En outre, l'hormone de croissance (GH) et la glande thyroïde sont également considérées

comme des éléments clés dans l'étiologie du trouble dépressif majeur, car leur dysfonctionnement entraîne des symptômes associés à la dépression (troubles du sommeil et retard psychomoteur) (Kamran et al. 2022).

Les facteurs neurotrophiques (BDNF) sont des protéines impliquées dans la croissance mais aussi dans la différenciation des neurones et leur survie (Skaper, 2018) qui ont un effet neuroprotecteur (Bathina et Das, 2015). Le BDNF joue un rôle fondamental dans le système nerveux car il est impliqué dans la neurogenèse et dans la protection neuronale (Correia et Vale, 2024).

L'hypothèse du facteur neurotrophique suggère qu'il existe un lien entre le cortisol, le stress et la neurogenèse déterminée par le facteur neurotrophique (Kamran et al., 2022). Le cortisol et le BDNF réduisent la neurogenèse cérébrale et contribuent au développement du trouble dépressif caractérisé (Kamran et al., 2022). Les antidépresseurs et d'autres types de thérapies ont toutefois la capacité de prévenir et d'inverser les dommages causés par ces facteurs en augmentant les niveaux de BDNF (Kamran et al., 2022 ; Correia et Vale, 2024). Des études menées sur des cerveaux post-mortem de patients dépressifs montrent la présence d'un rétrécissement du cerveau lié à une déficience en BDNF (Athira et al., 2020). Par conséquent, de faibles niveaux de BDNF impliquent un rétrécissement du cerveau qui entraîne un déclin des fonctions cognitives et une exposition et une propension accrues aux

maladies mentales (Correia et Vale, 2024). Plus précisément, l'absence de ces mécanismes adaptatifs fondamentaux, tels que la plasticité neuronale et le fonctionnement au niveau des synapses, se traduit par une sensibilité accrue aux facteurs environnementaux susceptibles d'avoir un impact négatif sur la mémoire, l'apprentissage, la fonction hippocampique et la réponse au stress (Athira et al., 2020).

Une autre hypothèse, celle de la neurogenèse, suggère que la physiopathologie de la dépression pourrait être liée à un déficit dans la formation de nouveaux neurones et de nouvelles connexions chez les adultes (Kamran., et al, 2022). L'hippocampe, une région impliquée dans la neurogenèse, est étroitement lié au trouble dépressif caractérisé par la création de nouveaux neurones est cruciale pour différentes fonctions cognitives, y compris la régulation de l'humeur (Tang et al., 2016). La cause principale de ce déficit de la genèse neuronale est, comme mentionné ci-dessus, liée à la dérégulation des facteurs neurotrophiques (Kamran., et al, 2022). A l'appui, les effets des antidépresseurs dépendent de leur capacité à contribuer à la neurogenèse (Micheli et al, 2018) car ils agissent sur la prolifération mais aussi sur la maturation et la survie neuronale (Schoenfeld et Cameron, 2015). Donc en conclusion, la diminution de la neurogenèse est corrélée à l'apparition de différents troubles mentaux, dont la dépression. Plus précisément, il existe une relation de cause-effet entre la naissance

de nouveaux neurones et l'installation d'un comportement dépressif (Schoenfeld et Cameron, 2015).

La théorie des cytokines soutient qu'il existe un lien entre ces substances

inflammatoires et le développement de la dépression (Cui et al., 2024). En effet, une relation accrue entre les maladies auto-immunes ou inflammatoires et la propension à être affecté par la dépression a été notée (Li et al. 2021). Plus précisément, les cytokines sont produites pour agir contre les pathogènes venant de l'extérieur et jouent donc un rôle immunitaire (Kamran et al., 2022). Elles sont ainsi capables de traverser la barrière hémato-encéphalique pour agir sur différentes cellules, dont les neurones (Li et al. 2021). Un niveau élevé de cytokines pro- inflammatoires est associé à une symptomatologie qui peut être rapprochée du trouble dépressif caractérisé en affectant les aspects liés au sommeil, au manque d'intérêt et à l'appétit par exemple (Kamran et al., 2022). En effet, la combinaison de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs prédisposants peut générer de longs processus d'inflammation qui entraînent une dérégulation des systèmes impliqués dans le stress, la douleur, les changements d'humeur, l'anxiété et la dépression (Harsany et al., 2022).

Les théories énumérées jusqu'ici font partie des hypothèses les plus largement partagées par la communauté scientifique aujourd'hui Fakhoury, 2016 ; Kamran et al., 2022 ; Cui et al., 2024). Cependant, aucune de ces théories

n'est à ce jour capable d'expliquer à elle seule les phases pathologiques qui caractérisent l'apparition de la dépression majeure, confirmant l'interaction de plusieurs facteurs (Fakhoury, 2016 ; Kamran et al., 2022 ; Cui et al., 2024).

2.1.3 Mortalité

De nombreuses études ont montré que la présence d'un trouble mental est associée à un risque accru de mortalité par rapport à la population générale (Joukamaa et al., 2001), soulignant le fait qu'il s'agit d'un problème de santé général qui peut être étendu à l'ensemble de la population mondiale (Walker et al., 2015). Le modèle d'interaction entre les troubles mentaux et médicaux montre que les facteurs de risque tels que l'adversité dans l'enfance, le stress et le statut socio-économique entraînent une probabilité plus élevée de développer une maladie chronique, une maladie mentale et un comportement malsain, et que ces trois derniers éléments s'influencent mutuellement en s'exacerbant (Goodell et al., 2011). Cette comorbidité entre maladie mentale et maladie médicale n'est pas surprenante pour la communauté scientifique : des études plus récentes, menées par exemple par Scott et al. (2021), montrent que les personnes souffrant de troubles mentaux développent précocement des affections médicales générales et sont donc associées à une mort précoce (Scott et al., 2021). En ce qui concerne la mortalité prématurée, il convient toutefois de souligner

que, bien que la plus grande partie soit attribuable à la comorbidité avec des affections médicales générales, une partie de la mortalité prématurée est certainement causée par des facteurs externes, en particulier le suicide (Momen et al., 2022).

En ce qui concerne le trouble dépressif, le lien avec une surmortalité par rapport à la population générale est plus que bien établi et présente un risque accru de 50 % (Cuijpers et al., 2014, Pratt et al., 2016). En outre, la dépression comporte un risque élevé sur une période de vingt ans, alors que le risque généré par un épisode dépressif diminue avec le temps, à moins que les épisodes ne soient récurrents (Gilman et al., 2017).

La dépression affecte la santé de différentes manières allant des comportements considérés comme nocifs pour la santé à l'altération de divers systèmes physiologiques comme le système immunitaire, le système cardiovasculaire et le système endocrinien, (Kiecolt-Glaser et Glaser, 2002).

Comme mentionné précédemment, le suicide est un type récurrent de mortalité précoce chez les personnes souffrant d'un trouble mental (Momen et al., 2022). En effet, 9 personnes suicidaires sur 10 présentent un trouble mental au moment de leur décès et parmi les différentes psychopathologies, la dépression est la plus associée (Hawton et al., 2013). Le suicide est considéré comme un grave problème de santé publique et est désigné par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme la quatrième cause de

décès chez les personnes âgées de 15 à 29 ans ((World Health Organization, 2023).

Le risque de suicide est influencé par différents éléments, il est en effet admis qu'il existe une interaction entre les facteurs prédisposants (distaux) qui incluent une prédisposition familiale et génétique, les traits de personnalité et les déficits cognitifs et les facteurs précipitants (proximaux) qui impliquent la présence de troubles psychiatriques, de facteurs psychologiques et environnementaux (Turecki et al., 2019). En ce qui concerne l'association entre la pensée suicidaire et le trouble psychiatrique, la dépression caractérisée est un facteur prédictif fort, auquel il faut cependant ajouter des éléments supplémentaires tels que les facteurs démographiques, la sévérité du trouble dépressif, l'âge au début de la maladie et la familiarité avec la pensée suicidaire dans les antécédents du patient. (Handley et al., 2018).

Les facteurs physiopathologiques du suicide ne sont pas entièrement connus ; cependant, l'implication de facteurs déjà mentionnés précédemment comme étant impliqués dans le développement de la dépression tels que : l'axe HPA, les systèmes de neurotransmetteurs monoaminergiques (en particulier sérotoninergiques) et le facteur neurotrophique BDNF (Turecki et al., 2019 ; Orsolini et al., 2020) est une hypothèse.

En outre, comme souligné par Gürhan et al. (2019), il est crucial de considérer que la présence de maladies chroniques et d'une mauvaise qualité de vie peut contribuer aux

mécanismes qui conduisent à la mise en œuvre de comportements suicidaires dans une population dépressive, montrant à quel point il est important de considérer l'individu à travers une approche holistique afin de prévenir les conséquences (Gürhan et al., 2019).

Enfin, les données obtenues jusqu'à présent soulignent le fait que la dépression doit être considérée comme un problème de santé primaire, non seulement en raison de la détresse psychologique qui y est associée, mais surtout en raison de son impact sur l'état de santé général et du risque de mortalité qui y est lié. Il est donc primordial un effort multidisciplinaire pour réduire l'impact de la maladie sur la santé globale.

2.1.4 Traitement pharmacologique et dépression résistant au traitement

Depuis les années '70, la recherche scientifique affirme que les antidépresseurs tricycliques, dits de première génération, ont un effet ponctuel sur la dépression et constituent le traitement de choix en première intention (Moncrieff et al., 1996). Cependant, afin de réduire les nombreux effets secondaires, de nouveaux antidépresseurs, appelés antidépresseurs de deuxième génération, considérés comme plus sûrs et plus spécifiques, ont été développés (Perez-Caballero et al., 2019). Aujourd'hui, les lignes directrices recommandent les antidépresseurs

inhibiteurs de la recapture de la monoamine comme ISRS de première intention et les ISRN comme alternative en cas de non-réponse (Harmer et al., 2017).

Pendant des années, l'hypothèse des monoamines a été considérée comme la cause principale de la dépression et a permis d'étudier et de développer des antidépresseurs agissant sur les monoamines (Willner et al., 2013). Bien que les antidépresseurs constituent le traitement le mieux établi et le plus largement utilisé dans le contexte des troubles dépressifs caractérisés, la littérature ne confirme pas leur grande efficacité. En fait, la recherche suggère que la différence entre les antidépresseurs et le placebo est minime et souvent non significative et que, par conséquent, les avantages des antidépresseurs ne peuvent pas être confirmés (Moncrieff et al., 1996 ; Munkholm et al., 2019). Cela montre qu'il existe peu de preuves empiriques à l'appui de l'efficacité spécifique de cette catégorie de médicaments (Moncrieff et al., 1996). De même, l'efficacité des antidépresseurs par rapport au placebo semble corrélée à la sévérité du trouble : le bénéfice du médicament n'est substantiel que face à des symptômes sévères, sinon il est imperceptible (Fournier et al., 2010). Les études cliniques montrent que les taux de réponse et de rémission des antidépresseurs sont de 60 et 40 % (Perez-Caballero et al., 2019). Ces résultats ajoutés à la période de latence d'environ 2 semaines avant que le

médicament ne commence à faire effet (Nakajima et al., 2010) montrent les fortes limites auxquelles la communauté scientifique est encore confrontée à ce jour (Perez-Caballero et al., 2019). Ces éléments pourraient soutenir les résultats de l'étude de Willner et al. (2013), qui avance l'hypothèse d'une mauvaise compréhension du mécanisme d'action pharmacologique. Plus précisément, il semblerait que les antidépresseurs ne rétablissent pas le cerveau déprimé dans un état normal (normalisation de son activité), mais agissent uniquement sur l'humeur et le comportement (Willner et al., 2013).

L'efficacité non totale des antidépresseurs soulignée avant permet d'attirer l'attention sur le problème de la dépression résistante au traitement. Cette dernière est diagnostiquée à partir du moment où les traitements pharmacologiques du trouble dépressif caractérisé employés ne génèrent aucune amélioration chez le patient (Souery et al., 2007). La dépression résistante au traitement représente à ce jour un problème majeur de santé publique dans le domaine de la dépression, puisque les statistiques montrent qu'environ 1/3 des patients souffrant d'un trouble dépressif caractérisé ne répondent pas de manière adéquate aux traitements standards (Souery et al., 2007 ; Gaynes et al., 2020 ; Zhdanaya et al., 2021). En effet, le fait que les taux de réponse et de rémission ne soient pas encore satisfaisants met en évidence le manque de données sur l'échantillon qui peut réellement bénéficier de

la thérapie antidépressive actuelle (Dusi et al., 2015). Cette résistance au traitement est également associée à des dépenses publiques considérables, car le risque de devoir accéder à des soins plus intensifs ou d'être hospitalisé pour ce type de dépression augmente considérablement (Crown et al., 2002 ; Gibson et al., 2010).

Face à ces enjeux, il devient crucial de fournir un effort pour orienter la recherche vers de nouvelles approches thérapeutiques susceptibles de combler les lacunes des traitements existants. À cet égard, la recherche sur les psychédéliques semble offrir des résultats prometteurs pour le traitement de la dépression (Carhart-Harris et al., 2018a ; Goodwin, 2022 ; Bottemanne et al., 2023) mais surtout un espoir pour cette tranche de la population qui, malgré l'utilisation de tous les traitements possibles, n'atteint pas la rémission.

2.2 Psilocybine

2.2.1 Contexte historique

« ... la caractéristique qui distingue les agents psychédéliques des autres classes de drogues est leur capacité à induire de manière fiable des états altérés de perception, de pensée et de sentiment qui ne sont pas expérimentés autrement, sauf dans les rêves ou les moments d'exaltation religieuse » (Jaffe 1990).

Le premier intérêt pour les substances psychédéliques est né de l'hypothèse selon laquelle elles étaient capables d'imiter les effets mentaux qui caractérisent la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques (Heilman, 2022). C'est pourquoi ces substances ont été appelées « psychomimétiques » car elles pouvaient imiter la psychose ou « hallucinogènes » car elles étaient capables de générer des hallucinations (Nichols et Walter, 2021) ou encore « enthéogènes » pour souligner le lien avec un aspect divin capable de favoriser des expériences mystiques et spirituelles (Sessa, 2016). Aujourd'hui, le terme général de psychédélique est cependant privilégié pour définir la capacité de la substance à manifester des propriétés mentales (Nichols et Walter, 2021).

L'utilisation de substances psychédéliques, y compris les champignons contenant de la psilocybine, est décrite depuis des milliers d'années (Carod-Artal, 2015 ; Lowe et al., 2021 ; Heilman, 2022). En fait, il existe davantage de preuves de l'utilisation d'hallucinogènes sur le territoire mésoaméricain à des fins médico-spirituelles chamaniques (Carod-Artal, 2015 ; Sueur, 2017).

Tout au long de l'histoire de l'humanité, le chamanisme a été d'une grande importance dans la lutte pour la survie, en particulier dans la sphère médico-spirituelle afin de guérir les maladies (somatiques et psychiques). Cela se faisait par l'accès à des états modifiés de

conscience qui pouvaient être induits précisément par des substances hallucinogènes mais aussi par d'autres pratiques telles que le chant, la privation de sommeil, la concentration, etc. (Heilman, 2022).

Aujourd'hui encore, ces pratiques sont toujours d'actualité dans les populations indigènes de la région mésoaméricaine. Est considéré que la psilocybine peut conduire les individus à un état de transe capable de séparer l'âme du corps, ce qui permet aux chamans d'aider à trouver les causes des maladies physiques et « spirituelles » (Van Court et al., 2022).

Enfin, la synthèse de la substance en 1958 par Albert Hofmann (également connu pour avoir synthétisé le LSD) suscite un grand intérêt scientifique, qui détermine le début de l'ère de la recherche psychédélique (Hofmann, 1997 ; Sepúlveda, 2023) principalement en raison du grand potentiel thérapeutique de ces substances hallucinogènes (Tylš et al, 2014 ; Calvey et Howells, 2018). Cependant, le contexte sociopolitique de l'époque fait que les substances hallucinogènes dont la psilocybine sont placées sur la liste des substances contrôlées aux États-Unis dans les années 1970, empêchant la recherche de se poursuivre jusqu' à les années 1990 - 2000 (Tylš et al., 2014 ; Lowe et al., 2021 ; Heilman, 2022).

2.2.2 Description et effets de la psilocybine

Chimiquement, la psilocybine, 4-phosphoryloxy-N, N-diméthyltryptamine, est une tryptamine appartenant aux psychédéliques classiques qui agissent par l'agonisme des récepteurs sérotoninergiques (récepteurs 5-HT/5-hydroxytryptamine) (Lowe et al., 2021 ; Pearson et al., 2022 ; Van Court et al., 2022). En particulier, l'action se produit sur le récepteur 5-HT_{2A} en raison de la forte affinité de la substance (Pearson et al., 2022). Une fois ingérée, la psilocybine subit un processus de déphosphorylation qui la convertit en psilocine, un métabolite dont la forme est également pratiquement équivalente à celle de la sérotonine (Pearson et al., 2022). Les effets psychologiques de la psilocybine commencent depuis 10-40 minutes dès la prise et persistent pour 2-6 heures (De Vos et al., 2021). En outre, l'apparition d'effets psychédéliques est définie comme dépendant de la dose (Al Naggar et al., 2021).

Les récepteurs sérotoninergiques sont très importants car ils sont impliqués dans la médiation des émotions, de la cognition, de l'apprentissage et d'autres processus neuronaux (Lowe et al., 2021). Parmi les divers effets qui peuvent être observés après la prise de cette substance psychédélique figurent des distorsions de la perception, la dissolution de l'ego et des expériences mystiques (Pearson et al., 2022). Cela s'explique par le fait que psilocybine (selon la dose prise) est capable de produire des états

de conscience altérés qui affectent les plans perceptuel, sensoriel, émotionnel et cognitif (Studerus et al., 2011).

De toutes les drogues psychédéliques, la recherche soutient que la psilocybine est considérée comme la plus sécuritaire (Lowe et al., 2021). Il faut cependant noter qu'elle est considérée comme sûre lorsqu'elle est utilisée dans un contexte contrôlé (Straumann et al., 2024).

Ensuite la littérature confirme la présence d'un faible taux de toxicité puisque la consommation récréative d'une dose potentiellement létale n'est pas possible (Dodd et al., 2023). Enfin, outre l'innocuité d'un point de vue physiologique, la psilocybine ne se caractérise pas par une addiction. En effet, il convient de souligner que la faible prédisposition à l'abus est dictée par le fait que le comportement de recherche de substance et les symptômes physiques de sevrage ne sont pas observés (Carbonaro et al., 2016 ; Johnson et Griffiths, 2017)).

Des doses supérieures à 20 mg/70kg, donc considérées comme modérées à élevées, génèrent des expériences psychédéliques/mystiques liées au bien-être général et à des changements personnels significatifs. Ces expériences d'une profonde signification spirituelle sont classées dans le "top 5" des expériences les plus significatives dans la vie des participant-e-s (Barrett et al., 2016). Finalement en ce qui concerne la tolérance, des études portant sur les effets secondaires à court terme montrent que des effets indésirables très légers tels que la

fatigue et les maux de tête sont constatés, qui disparaissent généralement dans les 24 heures (Studerus et al., 2011 ; Straumann et al., 2024). Cependant, des symptômes indésirables aigus peuvent également être rapportés, affectant le plan affectif (notamment la panique et l'humeur dépressive), le plan cognitif (confusion mentale) et le plan somatique (nausées et accélération du rythme cardiaque) (Barrett et al., 2016).

Malgré généralement les effets de la psilocybine soient potentiellement positifs, il n'est pas rare que les personnes qui en consomment soient confrontées à une expérience négative (Straumann et al., 2024). Plus précisément, le "bad trip" est une expérience négative possible résultant de la prise de substances psychédéliques. Ce type d'expérience est souvent caractérisé par des sentiments d'anxiété, de peur, de désorientation, de paranoïa et de visions troublantes, qui peuvent générer un stress et une détresse importants chez l'expérimentateur (Sellers, 2017 ; Gashi et al., 2021). Un exemple significatif est la dissolution du soi, une expérience subjective dans laquelle il y a une perte du sens du soi (Nour et al., 2016). Lorsqu'il est vécu négativement, cet état peut conduire à des sentiments de déréalisation et de dépersonnalisation (Studerus et al., 2012).

Les mauvaises expériences vécues lors d'un "trip" peuvent être influencées par divers facteurs extra-pharmacologiques, donc

subjectifs, tels que le "set" et le "setting", ainsi que la quantité de substance consommée (Sellers, 2017 ; Ona, 2018). Le contrôle de ces éléments dans un environnement sûr et avec une supervision professionnelle peut réduire ou éliminer l'incidence du "bad trip", transformant une expérience potentiellement difficile en une opportunité de développement personnel (Sellers, 2017 ; Johnstad, 2021). Est donc possible affirmer que les "bad trips" ne doivent pas être interprétés comme des expériences négatives, mais plutôt comme des expériences transformatrices, si elles sont abordées et intégrées correctement (Gashi et al., 2021). En effet, dans une enquête où les participant-e-s devaient évaluer les expériences les plus difficiles sur le plan psychologique. Malgré la difficulté de l'expérience, 87 % des participant-e-s ont déclaré en avoir tiré profit et l'ont classée parmi les expériences les plus significatives auxquelles ils avaient été confrontés (Carbonaro et al., 2016). Cela montre clairement que, quelle que soit la manière dont l'expérience psychédélique est reçue, il est possible d'en tirer des bénéfices.

2.2.3 Set et Setting

Afin de mieux comprendre les caractéristiques du mécanisme d'action de la psilocybine et de l'expérience psychédélique qui en découle, il est essentiel de prendre en compte des processus non pharmacologiques tels que le (mind) « set et le setting », qui influencent les effets des hallucinogènes et l'expérience

psychédélique conséquent (Hartogsohn, 2017)

Le terme « set » peut être circonscrit en prenant en considération la combinaison des éléments suivants : la personnalité (donc les caractéristiques individuelles stables), les attentes et l'intention (donc le but de l'expérience), l'état psychophysique de départ et l'état émotionnel-spirituel (Bernard, 2016 ; Hartogsohn, 2017 ; Carhart-Harris et al., 2018b ; Winkelman, 2021). En ce qui concerne le « setting », la définition inclut l'environnement (physique et social) dans lequel l'individu se trouve et le contexte culturel (comme les rituels mais aussi les attitudes culturelles à l'égard des psychédéliques), la présence d'un soutien externe en cas de besoin (Bernard, 2016 ; Hartogsohn, 2017 ; Carhart-Harris et al., 2018b ; Winkelman, 2021).

Les termes présentés sont utilisés depuis le début des années 1960 en lien avec l'explosion des recherches sur les substances psychédéliques (Bernard, 2016 ; Hartogsohn, 2017). Ils sont introduits par Leary, Metzner et Alpert, les représentants de la recherche de l'époque (Heilman, 2022). En particulier, l'étude des éléments non pharmacologiques capables de médier les effets des substances psychédéliques est principalement analysée lors des recherches sur le LSD. Les résultats ont montré que différents facteurs tels que le comportement du personnel d'encadrement, la prise de la substance dans un contexte collectif ou individuel ainsi que le choix du

cadre par l'individu étaient en mesure de déterminer la positivité ou la négativité de l'expérience (Hartogsohn, 2016). Un cadre positif permet donc de soutenir et de sécuriser les consommateurs de substances psychédéliques sur le plan physique/émotionnel/psychologique. Pour cette raison, il est crucial de guider les individus à travers un processus d'information et d'intégration (Heilman, 2022). En effet, le set et le setting sont considérés comme la partie la plus importante de l'expérience psychédélique, où la substance utilisée déclenche le processus de manière unique (Sueur, 2017).

L'hypothèse selon laquelle ces aspects non pharmacologiques sont importants dans le contexte de l'expérience psychédélique est née de la grande variété de résultats contradictoires expliquant la séance de LSD. Cela a permis à la communauté scientifique de comprendre que ce qui différait dans les témoignages négatifs/positifs était précisément une différenciation dans le décor et le cadre. (Hartogsohn, 2016). Bien que ces concepts soient développés à partir de recherches sur les substances psychédéliques, la validité de ces construits peut également être appliquée dans des domaines différents tels que d'autres drogues mais aussi dans le domaine psychopharmacologique (antidépresseurs, antipsychotiques, etc.) pour expliquer, par exemple, l'arrêt de leur prise ou leur efficacité dans un contexte thérapeutique (Hartogsohn, 2016 ; Hartogsohn, 2017).

2.2.4 Mécanismes d'action de la psilocybine sur la symptomatologie dépressive

La théorie la plus largement acceptée concernant les mécanismes d'action biologiques de la psilocybine concerne l'interaction de la substance avec les récepteurs sérotoninergiques. Comme déjà mentionné, l'interaction de la psilocybine, ou des substances psychédéliques sérotoninergiques en général, produit des altérations mentales dues à l'agonisme exercé sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT (De Vos et al., 2021). Ce processus déclenche divers changements au niveau neuronal qui favorisent la libération de substances (telles que le glutamate et le BDNF) directement impliquées dans la stimulation de la plasticité synaptique et la formation de nouvelles connexions neuronales (Carhart-Harris et al., 2016 ; Dos Santos et Hallak, 2020 ; De Vos et al., 2021). Le déclenchement de ces processus qui génèrent des changements dans l'activité neuronale est en mesure de générer, positivement, des changements dans l'humeur, la cognition et la régulation des émotions (Carhart-Harris et al., 2016 ; Dos Santos et Hallak, 2020 ; De Vos et al., 2021). En conclusion, il semblerait donc que l'activation des récepteurs sérotoninergiques, en particulier 5-HT_{2A}, soit un mécanisme clé pour produire des effets thérapeutiques positifs (Carhart-Harris et al., 2016) tels que des effets de réduction de l'anxiété et des symptômes dépressifs (Dos Santos et Hallak,

2020).

De plus, l'impact sur les récepteurs sérotoninergiques aurait un effet dans la réduction du contrôle du système top-down en faveur du système bottom-up, impliqué dans la manifestation d'expériences mystiques et la dissolution de l'ego (Dos Santos et Hallak, 2020).

Des théories apparues dans les années 1960 suggèrent que la psilocybine (mais pas seulement) est capable de produire des effets positifs sur le bien-être de ceux qui en font l'expérience au moyen d'effets subjectifs (Wulff et al., 2023). Ce point de vue concorde en fait avec la littérature mentionnée ci-dessus concernant le set et le setting, dans laquelle le cadre mental et environnemental détermine la manifestation des effets positifs ou négatifs (Bernard, 2016 ; Hartogsohn, 2017 ; Carhart-Harris et al., 2018b ; Winkelman, 2021). Afin de mieux comprendre les mécanismes cérébraux qui peuvent justifier les effets thérapeutiques des psychédéliques, Wulff et al. (2023) proposent une explication basée sur l'induction et l'expression. Le premier concept fait référence aux processus cérébraux qui sont activés à partir du moment où la substance est assimilée par le cerveau, tandis que le second concept fait référence aux changements qui persistent même une fois que la substance est complètement expulsée du corps (Wulff et al., 2023). En effet, des preuves cliniques montrent que la psilocybine est capable de produire des changements

dans la connectivité fonctionnelle du cerveau et la neuroplasticité.

En fait, diverses études d'imagerie incluses dans la revue systématique de De Vos et al. (2021) montrent que la prise de psychédéliques sérotoninergiques modifie le réseau cérébral, en particulier en impactant la connectivité fonctionnelle globale du cerveau. Plus précisément, de nouvelles connexions sont créées entre les régions du cerveau. La psilocybine influencerait donc la connectivité par la formation de nouvelles connexions, la modification des réseaux neuronaux, et c'est de cette plasticité que pourraient dépendre les effets thérapeutiques positifs observés (Preller et al., 2020). D'autre part, d'un point de vue structurel, les psychédéliques sérotoninergiques sont impliqués dans la croissance et la formation de nouvelles synapses, avec des bénéfices conséquents sur le bien-être mental et le traitement des troubles caractérisés par une neuroplasticité réduite comme la dépression par exemple (Ly et al., 2018).

Finalement, peu d'études ont tenté de comprendre les mécanismes biologiques d'action de la psilocybine qui pourraient expliquer l'apparition de résultats positifs ou négatifs dans le contexte psychothérapeutique (Johnson et Griffith, 2017). L'implication du Default Mode Network (DMN) a notamment été mise en évidence (Johnson et Griffith, 2017). Le DMN est « un réseau à large échelle qui intègre fonctionnellement des nœuds cérébraux

distants et sert de médiateur, entre autres phénomènes, à l'éveil, à la conscience, à la mémoire et à une variété de cognitions liées à soi » (Qin et Northoff, 2011). Le terme « default » fait référence à la capacité d'agir lorsque des stimuli perçus de l'intérieur sont impliqués (Heilman, 2022). En effet, les régions impliquées dans le DMN sont caractérisées par une connectivité élevée à un niveau fonctionnel qui est activée pendant l'état de repos et n'est désactivée que lorsqu'une tâche doit être effectuée (Mohan et al., 2016). La recherche suggère que les anomalies liées à ce réseau peuvent d'une certaine manière déterminer la gravité de la symptomatologie de divers troubles mentaux et qui peut être résolu seulement à travers l'usage des médicaments (Smigielski et al., 2019).

Les recherches actuelles indiquent que l'administration de psilocybine à l'état de repos provoque une altération du DMN chez l'individu en diminuant son activité : les effets de la psilocybine peuvent persister dans le temps après la phase aiguë et il est donc supposé que cette substance soit capable d'altérer le réseau cérébral, y compris le DMN de manière persistante. Cette hypothèse pourrait également expliquer le rôle du cadre et de la psychothérapie sur les effets de la psilocybine. En effet, ces derniers éléments joueraient un rôle clé dans l'établissement de changements à long terme, facilités par la plasticité induite par les substances psychédéliques (Johnson et Griffith, 2017).

Les structures impliquant la rumination et la pensée autoréférentielle étant liées à l'activité menée par le DMN, ces processus peuvent être facilités par la thérapie psychédélique. Plus précisément, il semblerait que les substances psychédéliques soient capables d'interrompre ce récit intérieur en affaiblissant l'activité du DMN (Heilman, 2022). En particulier, la connectivité réduite de ce réseau cérébral est liée à la dissolution de l'ego et à l'expérience de type mystique (Smigielski et al, 2019 ; Heilman, 2022).

Enfin, il est prouvé que l'augmentation de l'activité du DMN est liée à des caractéristiques présentes dans les troubles de l'humeur, notamment la rumination, les troubles de la concentration et les fonctions exécutives (Mohan et al., 2016). Par conséquent, une suppression de ce réseau cérébral à l'aide de la psilocybine pourrait logiquement contribuer à la réduction des symptômes dépressifs.

2.2.5 Efficacité thérapeutique dans la dépression

Comme indiqué ci-dessus dans la sous-section 2.1.4 « Traitement pharmacologique et dépression résistante au traitement », le traitement pharmacologique actuel basé sur les antidépresseurs sérotoninergiques, qui sont considérés comme l'approche de première ligne, présente de fortes limitations. Celles-ci sont liées au fait que le taux de rémission de la dépression sous antidépresseurs est de l'ordre de 40 % (Perez-

Caballero et al., 2019). La période de latence avant que les médicaments n'agissent doit également être prise en compte. En effet, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) nécessitent au moins deux semaines avant d'observer un effet, voire des mois dans certains contextes (Doss et al., 2021). Cela pose certainement des problèmes dans le contexte d'un trouble dépressif caractérisé, qui entraîne inévitablement une dépression résistante au traitement lorsque les résultats des antidépresseurs ne sont pas positifs.

La reprise des recherches sur les substances psychédéliques a permis de vérifier non seulement leur efficacité dans divers troubles psychiatriques, mais aussi leur rapidité à produire les effets bénéfiques recherchés et leur persistance dans le temps (Wulff et al., 2023). Ces dernières années, la Food and Drug Administration (FDA) a accordé le statut de Breakthrough Therapy à une étude sur la psilocybine pour traiter les troubles dépressifs résistants au traitement (Dos Santos et Hallak, 2020). Cela signifie que des preuves significatives ont été fournies sur l'efficacité de la substance dans le cadre du traitement. En effet, de nombreuses recherches soulignent l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de plusieurs troubles, en particulier la dépression (Carhart-Harris et al., 2018a ; Goodwin, 2022 ; Botteman et al., 2023).

Finalement Pearson et al. (2022) soutiennent qu'ils existent trois modèles qui expliquent comment la psilocybine agit sur la dépression. Le premier se rapporte à l'expérience

transformatrice, la psilocybine créant une épiphanie qui change la façon dont le sujet voit les choses, conduisant à une résolution de la dépression. Le deuxième concerne la suggestibilité, la psilocybine étant définie comme un outil permettant d'ouvrir l'esprit et d'améliorer la thérapie suivie par le sujet. Enfin, le troisième est le modèle pharmacologique classique dans lequel les effets antidépresseurs dépendent de l'agonisme des récepteurs 5-HT_{2A}.

2.3. Expérience mystique

2.3.1 Définitions

L'expérience mystique a été définie, par Stace (1960) à travers 9 dimensions. Plus précisément: 1) *Sentiment interne d'unité* : conscience unitaire, dissolution de l'identité personnelle ; 2) *Sentiment externe d'unité* : sentiment d'unité avec le milieu environnant ; 3) *Transcendance du temps et de l'espace* : aspect non-spatial et intemporel ; 4) *Subjectivité intérieure* sensation de vivre en toutes choses ; 5) *Qualité noétique* : état d'intuition profonde, sens de la réalité objective ; 6) *Sacralité* : lien avec le sacré ou le divin ; 7) *État d'esprit positif* : extase, félicité ; 8) *Paradoxalité* : description de l'expérience mystique avec des concepts en opposition logique ; 9) *Ineffabilité* : difficulté à décrire l'expérience avec des mots (MacLean et al., 2012). À cette liste, Panhke (1960) ajoute deux autres éléments, à savoir la nature

transitoire de l'expérience (la durée de l'état mystique est limitée) et les changements positifs et durables dans les attitudes et les comportements envers soi-même, les autres, la vie et l'expérience mystique (Chambon & Marie-Cardine, 2019). Les auteurs Barrett et Griffith (2017) conçoivent l'expérience mystique à travers la définition suivante : « Les expériences mystiques sont ces états de conscience particuliers dans lesquels l'individu découvre qu'il est un processus continu avec Dieu, avec l'Univers, avec le Fondement de l'Être, ou quel que soit le nom qu'il utilise selon son conditionnement culturel ou sa préférence personnelle pour la réalité ultime et éternelle ».

L'expérience mystique appartient à la dimension de la spiritualité, un concept difficile à définir de manière précise et générale. En termes généraux, la spiritualité est souvent caractérisée par des aspects liés à la foi, la sensation de connexion, le pouvoir intérieur et la paix. Cependant, la délimitation entre religion et spiritualité reste floue. En effet, selon le contexte religieux, la spiritualité peut revêtir différentes connotations, bien que des éléments communs puissent également coexister. Techniquement, la religiosité devrait être considérée comme un phénomène social, tandis que la spiritualité se réfère à un aspect plus personnel, permettant à l'individu de se connecter à une force supérieure. Toutefois, l'utilisation interchangeable des termes « religion » et « spiritualité » complique la définition nette de la spiritualité et entrave la standardisation et

l'application rigoureuse du concept en science (Hadzic, 2011).

À partir des années 1960, plusieurs études ont mis en lumière l'impact significatif des expériences mystiques sur les résultats des traitements, non seulement en termes de résultats positifs mais aussi d'un point de vue explicatif (Breeksema et Van Elk, 2021). En particulier, la question de l'existentialisme est cruciale pour la qualité de vie, car elle est intrinsèquement liée au bien-être spirituel (Richards, 1978). Il est pertinent de noter que les expériences induites par les psychédéliques sont difficiles à appréhender dans le monde occidental en raison de leur exclusion de l'épistémologie scientifique (Breeksema et Van Elk, 2021), ce qui souligne l'importance du contexte culturel. Toutefois, ce qui est réellement déterminant dans une expérience religieuse est l'interprétation personnelle qu'en fait l'individu. Ce point de vue écarte l'idée que l'expérience spirituelle est au centre de la religiosité (Taves, 2020). En revanche, les caractéristiques communes des expériences mystiques à travers les cultures et les traditions religieuses suggèrent qu'il pourrait exister un dénominateur commun qui reflète des aspects intrinsèques de la psyché humaine. Par conséquent, leur catégorisation dépend en grande partie de l'interprétation religieuse donnée à ces expériences.

Compte tenu de leur lien avec les facteurs religieux, il est crucial de définir le concept de mysticisme dans un contexte scientifique (Mosurinjoh et al., 2023). À ce sujet, Sanders

et Zijlmans (2021) soutiennent que le mysticisme est une notion non scientifique en raison de son association avec le divin et de sa difficulté à être mesuré. Ainsi, une "démystification" de la science psychédélique pourrait être nécessaire (Sanders et Zijlmans, 2021). Cependant, cette perspective est quelque peu extrême car elle néglige les aspects subjectifs et minimise la validité de ces expériences, qui sont perçues comme profondément significatives et réelles par ceux qui les vivent (Jylkkä, 2021). De plus, il est important de noter que le lien étroit entre le concept d'expérience mystique et la religion est dû au fait que les modèles théoriques de ces expériences, datant d'avant les années 60, n'ont pas évolué en raison de l'interruption de la recherche sur les psychédéliques pour des raisons politiques (Mosurjohn et al., 2023).

2.3.2 Mécanismes cérébrales impliqués

La recherche soutient l'idée que les lésions du cortex préfrontal dorso-latéral (dlPFC) et du cortex temporal moyen/supérieur (TC) sont corrélées à une prédisposition accrue à vivre des expériences mystiques. Toutefois, ces deux explications semblent s'opposer (Cristofori et al., 2016). En particulier, l'implication du lobe temporal est supposée car il est impliqué dans des fonctions cognitives de haut niveau qui incluent le traitement sémantique (Braunsdorf et al., 2021) mais aussi les émotions (Gallagher et Chiba, 1996). En effet, les patients

épileptiques du lobe temporal rapportent des expériences mystiques pendant et après une crise (Devinsky et Lai, 2008). Pour étayer le rôle du lobe temporal, Persinger (1983) souligne que les expériences mystiques pourraient être déclenchées par des micro-convulsions électriques transitoires se produisant dans le lobe temporal et pourraient être liées à des altérations de la perception du corps et à la distorsion du temps et de l'espace (Persinger, 1983).

D'autre part, en ce qui concerne le rôle du cortex préfrontal, on pense que la régulation exécutive vers le bas sous-tend la manifestation mystique car il y a une plus faible implantation des ressources cognitives dans les tâches de surveillance pendant les rituels religieux (Cristofori et al., 2016). À l'appui de ce point de vue, les recherches menées par Asp et al. (2012) confirment une augmentation du fondamentalisme religieux chez les patients présentant des lésions cérébrales dans cette région.

Enfin, l'activation des noyaux constituant le système limbique tels que l'amygdale, le lobe temporal inférieur et l'hippocampe semble également expliquer certains aspects de l'expérience mystique comme les hallucinations (Joseph, 2001). En effet, l'hypothèse du marqueur limbique postule que le cerveau traite l'expérience mystique comme une expérience normale, à ceci près que la signification émotionnelle attribuée à l'expérience est largement amplifiée. De plus, cette émotion intense génère une altération au niveau de la mémoire qui rend difficile le

traitement de l'information et donc le souvenir des détails de l'expérience mystique (Bradford, 2013).

2.3.2 Dissolution de l'ego

La dissolution de l'ego fait partie des états modifiés de conscience (ASC). Plus précisément, les ASC sont des changements par rapport aux états de conscience normaux, dits ordinaires, qui impliquent une modification de l'expérience subjective (Revonsuo et al., 2009). La dissolution du soi implique que l'expérience subjective vécue par le « soi » est vécue à travers des distorsions, dans lequel le sujet tente de différencier son "soi" de l'environnement qui l'entoure, éprouvant ainsi un sentiment de fusion avec le monde (Nour et al., 2016) et un effondrement du soi par rapport à l'expérience consciente (Lebedev et al., 2015).

Grof, pionnier de la recherche sur le LSD, décrit cet état comme « un état extatique, caractérisé par la perte des frontières entre les mondes subjectif et objectif, résultant en des sentiments d'unité avec les autres, la nature, l'univers et Dieu » (Grof, 1980).

Ce phénomène peut être retrouvé dans différents ASC comme dans le contexte d'une psychose aiguë, d'une épilepsie du lobe temporal et dans des états non liés à une pathologie comme dans le cas d'expériences mystiques (Lebedev et al., 2015). En effet, en ce qui concerne ces dernières, une forte corrélation positive a été trouvée entre les

expériences mystiques et la dissolution de l'ego. Cela permet de conclure que la dissolution de l'ego est une caractéristique centrale de l'expérience mystique (Nour et al., 2016).

La dissolution de l'ego est un phénomène qui se produit souvent après la prise de substances psychédéliques (Lebedev et al., 2015 ; Millière, 2017). Les recherches sur les effets des substances psychédéliques et les expériences mystiques ou de pic ont permis de définir qu'il existe une corrélation entre la manifestation d'expériences psychédéliques et un seuil de dose qui, une fois dépassé, permet des changements dans la conscience (Stoliker et al., 2022).

La dissolution du soi peut être vécue positivement ou négativement selon les circonstances (Yaden et al., 2017). La rupture des frontières entre le soi et l'environnement peut être vécue positivement à travers un sentiment d'union appelé « Illimité du soi » ou « Illimité océanique » (OBN) (Nour et al., 2016 ; Savoldi et al., 2023). Il est aussi possible de vivre des expériences désagréables caractérisées par exemple par l'anxiété et la peur qui conduisent à la « peur de la dissolution du moi » (DED) et donc à des sentiments négatifs de déréalisation ou de dépersonnalisation (Studerus et al., 2012). Enfin, ce qui permet réellement de bénéficier de la dissolution du moi, c'est la capacité de l'individu à ne pas vivre la perte du "moi" avec angoisse, sans qu'il y ait un attachement (Kaluzna et al., 2022).

2.3.3 Illimité océanique

Le concept d'illimité océanique (OBN) mentionné dans le sous-chapitre précédent fait référence au sentiment d'union avec l'univers (Roseman et al., 2018). Plus précisément, ce phénomène se caractérise par quatre facteurs, à savoir l'état d'intuition profonde, l'état de béatitude, l'expérience d'union et l'expérience spirituelle (Studerus et al., 2010). Ces éléments présentent des similitudes avec certaines des caractéristiques de l'expérience mystique rapportées par Stace (1960). En fait, il existe une forte corrélation entre l'OBN et le questionnaire mesurant les expériences mystiques (MEQ), en particulier ils présentent tous deux le même seuil pour définir l'expérience mystique complète. Cela suggère donc que les deux mesurent le même concept et peuvent donc être utilisés comme des termes interchangeables (Roseman et al., 2018).

2.3.4 Importance de la spiritualité

La spiritualité est un concept qui s'avère être étroitement lié au bien-être psychologique, influençant profondément les pensées et le comportement des individus. En effet, notre santé mentale est influencée par la manière dont nous interprétons et gérons les difficultés de la vie (Hadzic, 2011). Dans ce contexte, la spiritualité apparaît comme un facteur de protection important, contribuant à une bonne

hygiène mentale et agissant comme un élément préventif des troubles mentaux (Hadzic, 2011). Un aspect crucial de la spiritualité est son rôle dans l'adaptation, c'est-à-dire dans les stratégies de gestion du stress et des difficultés. Il a été démontré que l'adaptation spirituelle, une stratégie largement utilisée à la fois dans la population générale et parmi les patients souffrant de maladies physiques et mentales, a un impact positif sur la réduction des symptômes dépressifs (Koenig, 2010). En outre, la spiritualité est associée à un meilleur fonctionnement émotionnel et cognitif, contribuant ainsi à une meilleure qualité de vie et à une réduction de la dépression (Pečecnik et Gostečnik, 2022). La spiritualité est également en corrélation positive avec la résilience psychologique, améliorant les capacités d'adaptation au stress et favorisant le bien-être psychologique et le bonheur (Barton et Miller, 2015). La méta-analyse menée par Yonker et al. (2012) souligne que la spiritualité exerce un effet protecteur contre la dépression, en diminuant le risque de développer la maladie et en réduisant les symptômes chez les patients déjà diagnostiqués. En particulier, il a été démontré que la spiritualité a un effet protecteur contre la dépression, le pardon et le bien-être spirituel étant identifiés comme des facteurs clés dans la prévention et la guérison de la dépression. Elle permet de maintenir un sens à la vie, même en présence de symptômes dépressifs (Pečecnik et Gostečnik, 2022).

À la suite de ces données, il est crucial d'intégrer des facteurs spirituels dans le contexte thérapeutique afin de consolider les stratégies d'adaptation spirituelle et d'augmenter les bénéfices thérapeutiques globaux (Koenig, 2010). L'intégration de la spiritualité dans la thérapie peut non seulement améliorer la gestion du stress et de la dépression, mais aussi favoriser une approche holistique du bien-être psychologique, promouvant une vie plus satisfaisante et plus résiliente.

2.4 Question de recherche et supposition

La dépression est un trouble psychologique complexe et hétérogène, qui demeure l'une des conditions les plus difficiles à traiter efficacement (Cai et al., 2020). Malgré les avancées dans le domaine des traitements pharmacologiques, un grand nombre de personnes souffrant de dépression ne répondent pas adéquatement aux thérapies conventionnelles, ce qui souligne la nécessité d'explorer de nouvelles approches thérapeutiques. Parmi ces approches émergentes, l'utilisation de la psilocybine, un composé psychédélique, a suscité un intérêt croissant en raison de ses effets potentiels sur les symptômes dépressifs.

Les recherches récentes mettent en lumière les qualités thérapeutiques de la psilocybine, en particulier sa capacité à induire une diminution significative des symptômes dépressifs, associée à un bien-être général accru et à une amélioration de la qualité de

vie. Au-delà de la simple atténuation des symptômes, la psilocybine semble également favoriser des expériences mystiques profondes, qui sont associées à des effets bénéfiques durables. Dès les années 1960, des études comme celle de Pahnke (1963) ont documenté l'impact transformateur des expériences mystiques, qui peuvent entraîner des changements positifs et durables dans la vie des individus. Des recherches plus récentes soutiennent cette notion, suggérant que ces expériences peuvent améliorer le bien-être psychologique (Snell et al., 2015) et contribuer positivement à la santé mentale générale (Kangaslampi, 2023).

Ce travail de recherche a pour objectif d'explorer plus en profondeur la relation entre l'expérience mystique induite par la psilocybine et la dépression. Je postule que l'administration de psilocybine (avec des paramètres précis) peut déclencher une expérience mystique, qui non seulement atténue les symptômes dépressifs, mais engendre également des effets bénéfiques à long terme sur le bien-être psychologique des individus. Cette hypothèse est fondée sur l'idée que l'accès à un état mystique, facilité par la psilocybine, pourrait offrir un soulagement durable des symptômes dépressifs, même chez les personnes souffrant de dépression résistante aux traitements traditionnels.

À partir de ces considérations, la question de recherche centrale de cette étude peut être formulée comme suit : Quels sont les

bénéfices d'une expérience mystique induite par l'administration de psilocybine sur la dépression ? En particulier, je suppose que ces bénéfices se traduisent par des effets positifs et durables sur les symptômes dépressifs. Plus précisément, je fais l'hypothèse que les participants ayant vécu une expérience mystique induite par la psilocybine montreront une réduction significative des symptômes dépressifs par rapport à un groupe contrôle.

En termes d'hypothèse opérationnelle, je suppose que les participants ayant vécu une expérience mystique, induite par l'administration de psilocybine, afficheront des scores significativement plus bas sur les échelles de mesure de la symptomatologie dépressive, comparativement aux participants du groupe contrôle. Cette hypothèse sera testée en utilisant des outils psychométriques validés pour évaluer l'ampleur et la durée des effets de la psilocybine sur les symptômes dépressifs, en tenant compte des variations individuelles dans la réponse à l'expérience mystique.

En résumé, cette recherche vise à approfondir la compréhension des effets thérapeutiques de la psilocybine, en mettant particulièrement l'accent sur le rôle des expériences mystiques dans la modulation des symptômes dépressifs. Elle pourrait ainsi contribuer à l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de la dépression, offrant des perspectives

prometteuses pour les patients qui ne répondent pas aux traitements traditionnels.

3. MÉTHODE

L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique afin de comparer les connaissances actuelles concernant la Psilocybine et l'état mystique en relation à la dépression. Pour ce faire, cette revue utilise le modèle Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) de Moher et al. (2010) dans le spécifique la traduction française de Gedda (2015). Il s'agit de la ligne de reporting la plus importante dans le secteur biomédical (Sarkis-Onofre et al., 2021) dans le but de créer une méthodologie approuvée par tous qui permettrait de garantir la qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses (Moher et al., 2010).

3.1 Identification

3.1.1 Sources d'information

Les articles retenus ont été sélectionnés uniquement dans les bases de données PubMed et PsycInfo-EBSCO, sans références supplémentaires. Le choix de ces bases de données dépend de facteurs liés à la pertinence et à la qualité. Concrètement, en ce qui concerne PubMed, le choix a été orienté par le fait qu'elle est accessible à tous car gratuite et surtout très simple d'utilisation.

Enfin, les revues montrent que par rapport, par exemple, au moteur de recherche Google, PubMed garantit des résultats plus précis et donc plus pertinents ainsi que des études jugées de meilleure qualité (Morshed et Hayden, 2020). APA PsycInfo, quant à lui, a été créé par l'American Psychological Association (APA) et est mis à disposition par différents fournisseurs, dont EBSCO. Elle constitue l'une des plus grandes bases de données de la littérature évaluée par les pairs dans le domaine de la santé mentale (Sugrim,2023).

La recherche a eu lieu entre le 26 et le 28 mars 2024.

3.1.2 Recherche

Les mots-clés utilisés dans les moteurs de recherche des bases de données sont les suivants : (psilocybin) AND (depression OR depressive disorder OR major depressive disorder) AND (mysticism OR mystical state OR mystical experience OR spirituality OR spiritual experience).

La décision d'utiliser plus d'une base de données est dictée par le fait qu'en procédant ainsi, il est possible de diminuer le risque de négliger des études qui peuvent être pertinentes pour la recherche scientifique et, dans ce cas, de permettre l'accès à des articles qui ne sont pas disponibles dans une base de données spécifique (Ewald et al., 2022). Enfin, la décision d'inclure également des mots concernant la dimension spirituelle

est dictée par le fait que, comme indiqué dans le contexte théorique, il est difficile de distinguer l'expérience mystique de l'expérience religieuse/spirituelle dans de nombreux cas.

La base de données PubMed a été utilisée selon les critères suivants : *Free Full Text* publiés entre 2000 et 2024. En ce qui concerne PsycInfo EBSCO, comme pour la base de données précédente, les articles publiés entre 2000 et 2024 ont été inclus.

Tableau 1
Mots-clés utilisés dans la recherche des articles

Substance		Mysticisme		Trouble
Psilocybin	AND	Mysticism	AND	Depression
		OR		OR
		Mystical state		Depressive disorder
		OR		OR
		Mystical experience		Major depressive disorder
		OR		
		Spirituality		
		OR		
		Spiritual experience		

Note : Trois catégories de mots-clés ont été identifiées, soit la substance (psilocybine) le mysticisme, et le trouble (Dépression). Ont été utilisées seulement des mots-clés en anglais.

Tableau 2

Critères d'inclusion et d'exclusion de la recherche d'articles

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Substance: - Psilocybine	Substance: - Autre hallucinogène
Population cible: - Participant-e-s avec un diagnostic de dépression - Participant -e-s sans cancer	Population cible: - Participant-e-s un autre diagnostic - Participant -e-s avec cancer
Articles: - Publiés entre 2000 et 2024 - Rédigé en anglais et français	Articles: - Publiés avant 2000 - Autres langues

3.2 Sélection des études

La recherche avec les mots-clés et les critères choisis m'a permis d'identifier 49 articles. Après élimination des doublons, les références restantes correspondaient à 38 articles. Sur la base des titres, 9 références supplémentaires ont été écartées des résumés : revues ou méta-analyses (N=7), non accessible (N=1), autre langue (N=1). Ce processus d'écramage a permis de sélectionner 29 références.

3.3 Critères d'éligibilité et inclusion

Cette revue de la littérature visait à sélectionner des articles scientifiques publiés entre les années 2000 et 2024. Les articles considérés devaient traiter exclusivement la

psilocybine. Par conséquent, les articles de recherche discutant des psychédéliques/hallucinogènes en général ou comparant la psilocybine à d'autres hallucinogènes n'ont pas été pris en compte. En outre, seuls les articles présentant une population affectée par le trouble dépressif ont été inclus. En outre, "NOT cancer" a été inclus dans la recherche dans la base de données afin d'exclure les participant-e-s atteints d'un cancer et rendre la sélection d'articles plus simple. Enfin, le choix s'est porté sur les articles qui approfondissaient le lien avec l'expérience mystique.

Compte tenu des critères ci-dessus, une lecture approfondie des 29 articles a permis de supprimer d'autres références. 24 articles ont été exclus pour les raisons suivantes : le focus de l'étude n'était pas centré sur l'expérience mystique et/ou sur la dépression, soit parce que le but n'était pas une maladie mentale soit parce que des autres pathologies étaient investigués (N=16) ; les participant-e-s recrutés n'avaient pas tous un diagnostic de dépression comme critère de participation à l'étude (N=2) ; les articles investiguaient des hallucinogènes en générale ou un autre hallucinogène (N=3), les articles étaient complètement hors sujet et se focalisaient sur un questionnaire, un protocole, une échelle (N=3). Enfin, cinq articles ont été sélectionnés pour être inclus dans la synthèse qualitative.

L'éligibilité a été évaluée par deux personnes. Les articles ont été lus indépendamment par les deux juges. Afin d'évaluer le degré

d'accord, le Kappa de Cohen (κ) a été calculé. Ceci a été possible grâce à l'outil de calcul IDstatistic (Scarpellini, 2020) qui a révélé un accord inter-juges presque parfait ($\kappa=0.87$) (Annexe A). La *Figure 1* de la page suivante synthétise le processus sous la forme d'un diagramme du flux s'appuyant sur la recherche de Gedda (2015).

Figure 1

Diagramme du flux

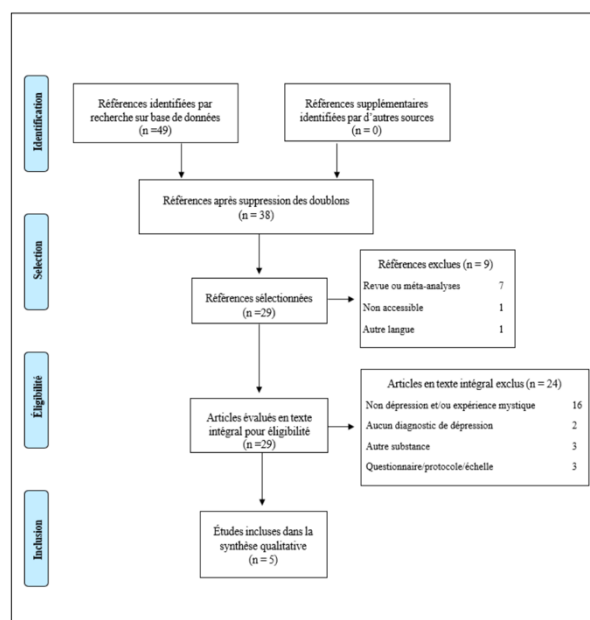


Figure 1. Etapes de la sélection des études. n = nombre d'études. Diagramme de flux basé sur « Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses », par Gedda, (2015).

3.4 Évaluation de la qualité des études

Afin d'évaluer le risque de biais dans les 4 études randomisés contrôlés, le Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomised trials (RoB 2) de Sterne et al. (2019) a été

utilisé. Cet outil permet de confirmer la qualité méthodologique des revues systématiques et le potentiel de généralisation afin de déterminer que les articles sélectionnés, et donc les résultats obtenus, ont été rédigés de manière précise et fiable.

Le RoB 2 (2019) se compose de cinq types de biais susceptibles d'introduire des biais dans les résultats des articles sélectionnés. Le premier domaine est le biais résultant du processus de randomisation, qui permet d'évaluer si les participants à l'étude ont été assignés correctement aux groupes d'étude, de manière totalement randomisée. Deuxièmement, il y a le biais dû à une déviation de l'intervention planifiée dans lequel il est analysé s'il y a eu des changements par rapport au traitement qui était initialement prévu pour les participants. Le troisième domaine est le biais dû aux données manquantes. Il s'agit d'évaluer s'il y a des réponses manquantes et si celles-ci ont pu affecter la fiabilité des résultats en les influençant. Le quatrième domaine est celui du biais lié à la mesure des données. Il s'agit de s'assurer que les résultats ne dépendent pas du fait que l'on connaît le groupe d'affectation de départ. Enfin, il y a le biais de sélection des résultats rapportés, qui permet de vérifier si les résultats attendus ont été pris en compte ou si un biais a été inséré lors de la sélection de ces derniers. Finalement, le risque de biais est évalué pour chaque domaine selon la classification " low risk " ; " high risk " ; " some concerns " (Sterne et al., 2019).

L'évaluation des risques dans le Tableau 4 montre la présence d'un risque faible dans les quatre essais contrôlés randomisés en double aveugle, confirmant ainsi la qualité méthodologique des articles inclus dans cette revue systématique.

Enfin, concernant l'étude ouverte de Rosman et al. (2018), le Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS - I) de Sterne et al. (2016) a été utilisé pour évaluer sa qualité méthodologique. Cet outil permet d'évaluer sept biais. Le premier domaine examine la présence de biais de confusion, c'est-à-dire de variables pouvant influencer les résultats. Deuxièmement, il y a le biais de sélection des participants, qui permet d'évaluer si l'allocation des participants à l'intervention est équitable. Il existe en outre un biais de classification de l'intervention et un biais de données manquantes. Le premier se produit lorsque l'intervention n'est pas enregistrée correctement, ce qui peut être assez fréquent dans les études d'observation telles que celle de Roseman et al. (2018) par rapport aux essais contrôlés randomisés. Le second se produit lorsqu'il y a des données manquantes qui n'ont pas été contrôlées et qui pourraient donc fausser les résultats. En outre, il y a le biais dû aux déviations des interventions, le biais dans la mesure des résultats et le biais dans les sélections des résultats rapportés qui ont été précédemment décrits pour le ROB 2.

L'utilisation de ROBINS-I m'a permis de constater que la méthodologie de l'étude

manquait certaines informations nécessaires à son application. Pour cette raison, il est difficile de définir la qualité méthodologique de l'étude. Plus précisément, il est probable que les biais typiques des études d'observation soient présents dans ce contexte.

Tableau 3

Revised Cochrane risk -of -bias tool for randomized trials (RoB 2)

Articles	1. Risque de biais lié au processus de randomisation	2a. Risque de biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)	2b. Risque de biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'adhésion à l'intervention)	3. Risque de biais dû à l'absence de données sur les résultats	4. Risque de biais dans la mesure du résultat	5. Risque de biais dans la sélection du résultat obtenu	Risque global
Murphy et al., 2022	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas
Gukasyan et al., 2022	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas
Zeifman et al., 2023	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas
Weiss et al., 2024	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas	Bas

4. RÉSULTATS

4.1 Études

Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression.

La recherche de Roseman et al. (2018) suppose que Oceanic Boudlessness (OBN) et Dread of Ego Dissolution (DED) sont des prédicteurs positifs à long terme pour l'efficacité de la psilocybine dans la dépression résistante au traitement. Pour l'étude, 20 participant-e-s souffrant de dépression modérée à sévère et n'ayant pas obtenu d'amélioration après deux cycles de traitement antidépresseur ont été pris en

considération. Les participant-e-s ont suivi deux séances de thérapie à la psilocybine à une semaine d'intervalle. Lors de la première séance, ils ont pris une faible dose correspondant à 10 mg / 70 kg et lors de la seconde, une forte dose correspondant à 25 mg / 70 kg. Après l'ingestion de la substance, les patients devaient rester allongés, les yeux fermés, sur une musique présélectionnée par l'équipe de recherche. Les participant-e-s ont été accompagnés lors des séances de dosage par deux thérapeutes qui ont mis en œuvre une approche non directive et de soutien. Il y a également eu des séances de préparation avant la première dose et des séances d'intégration après la deuxième dose. La symptomatologie dépressive a été évaluée en comparant les données avant et après le

traitement à l'aide de l'échelle auto-évaluée de 16 items du Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS-SR16). L'expérience subjective aiguë a été mesurée à l'aide du questionnaire sur les états modifiés de conscience (ASC) divisé en 5 dimensions (1) OBN : expérience d'unité, expérience spirituelle, état de béatitude, perspicacité et désincarnation (2) DED : altération du contrôle/de la cognition et anxiété ; (3) Restructuration visionnaire (VRS): imagerie complexe, imagerie élémentaire, synesthésie audio/visuelle et altération du sens des perceptions ; (4) Altérations auditives (AUA) ; (5) Vigilance réduite (VIR).

Les résultats confirment l'hypothèse de Roseman et al, 2018. En effet, un niveau élevé d'OBN, caractéristique de l'expérience mystique, et un faible niveau de DED (qui partage des aspects de l'anxiété) sont associés à des résultats cliniques positifs à long terme. Ce résultat valide le fait que les effets de la substance psychédélique ne dépendent pas uniquement des propriétés pharmacologiques, mais qu'il existe un lien avec l'expérience elle-même.

Cependant, bien qu'il semble naturel de confirmer la présence d'une médiation par l'expérience mystique sur les résultats cliniques positifs, il est possible que d'autres éléments de la thérapie psychédélique entrent en jeu qui n'ont pas été pris en compte lors de la conception de l'étude.

La spécificité de l'OBN sur l'importance des résultats cliniques positifs (réduction des

symptômes dépressifs) par rapport aux effets perceptifs de la substance est également soulignée.

Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression.

L'étude de Murphy et al. (2022) vise à étudier la relation entre l'alliance thérapeutique, l'expérience psychédélique aiguë au niveau qualitatif et enfin les résultats du traitement sur la symptomatologie dépressive. Spécifiquement, l'hypothèse soutient que l'alliance thérapeutique influencera les résultats du traitement par la modulation des effets subjectifs de l'expérience psychédélique aiguë.

59 participant-e-s ayant un score minimum de 17 sur l'échelle de Hamilton (HAM-D) ont été inclus dans l'étude. Dans cette étude contrôlée en double aveugle, les participant-e-s ont été répartis au hasard en deux groupes : le Groupe Psilocybine et le Groupe Escitalopram.

Chaque participant s'est vu attribuer deux professionnels ayant de l'expérience dans le contexte d'états non ordinaires ou d'autres expériences mystiques. Lors de la première visite, la préparation, les participant-e-s ont passé cinq heures avec les professionnels qui leur avaient été attribués. Lors de la deuxième visite (première session de dosage), les participant-e-s du groupe psilocybine ont reçu 25 mg/70 kg de la substance, tandis que

ceux du Groupe Escitalopram ont reçu 1 mg/70 kg de psilocybine. Tout cela s'est déroulé sous la direction des professionnels affectés à chaque participant. Tous les participant-e-s ont été informés qu'ils recevraient une dose de psilocybine sans toutefois préciser le dosage afin de ne pas créer d'attentes. Lors de la troisième session d'intégration, qui a eu lieu le lendemain, les participant-e-s ont discuté avec leurs guides de l'expérience psychédélique. Enfin, les deux groupes ont été soumis à un cycle de trois semaines : placebo pour le Groupe Psilocybine et 10 mg d'escitalopram pour le Groupe Escitalopram. Trois semaines plus tard, les séances de dosage (avec la même dose) et de supplémentation ont été répétées. Pour le cycle placebo et escitalopram, il a été demandé aux participant-e-s de doubler la dose (pour le groupe escitalopram, de 10 mg par jour à 20 mg). L'end point de l'étude a eu lieu trois semaines plus tard et le suivi final s'est conclu par une séance formelle de supplémentation et des évaluations.

La dépression a été évaluée à l'aide du Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), administré au départ avant la séance de psilocybine, au milieu du traitement (semaine 3) et à la fin du traitement (point final). En ce qui concerne la relation thérapeutique, l'évaluation a été faite à l'aide du STAR-P. Les mesures ont été recueillies les deux jours précédant les séances d'administration. Enfin, l'expérience psychédélique aiguë a été évaluée à l'aide du Mystical Experience Questionnaire (MEQ)

après la fin de l'effet de la substance et de l'Emotional Breakthrough Inventory (EBI) mesurant la résolution d'émotions difficiles ou de traumatismes et la libération cathartique.

Les résultats montrent que les scores de l'EBI et du MEQ permettent de prédire de manière significative la gravité de la dépression à la fin de l'étude. En particulier, l'effet de l'EBI était légèrement supérieur. La médiation de la première séance de psilocybine a montré que l'EBI médiatisait de manière significative l'effet de l'alliance thérapeutique sur la sévérité du trouble dépressif. Ce n'était pas le cas pour le MEQ. Cependant, les analyses montrent qu'une plus grande sévérité de la dépression au départ se traduit par des scores d'expérience mystique plus faibles pour la première séance de psilocybine. Les résultats de la deuxième séance, en revanche, montrent que les scores du MEQ influencent de manière significative les résultats de la dépression clinique.

En général, une alliance thérapeutique forte est capable de prédire la relation entre le praticien et le participant avant les séances de dosage, ce qui se traduit par une plus grande percée émotionnelle et une expérience mystique produisant de meilleurs résultats cliniques. En ce qui concerne l'analyse du groupe escitalopram, les résultats suggèrent un lien plus important entre la gravité de la dépression au départ et à la fin de l'étude que le groupe prenant de la psilocybine. La relation de traitement n'a pas non plus permis de prédire l'expérience aiguë ou les résultats finaux. Enfin, aucun effet significatif de l'EBI ou

du MEQ sur les résultats cliniques finaux de la dépression n'a été constaté.

Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up.

La présente étude de Gukasyan et al. (2022) visait à comprendre l'efficacité et la sécurité de la psilocybine dans le traitement du trouble dépressif majeur sur une période de 12 mois. Après des évaluations médicales et psychologiques, 27 participant-e-s ont été répartis au hasard entre le « traitement immédiat » et le « traitement différé ». Les participant-e-s ayant reçu le traitement différé ont commencé 8 semaines plus tard que l'autre groupe. Avant les séances de dosage, les participant-e-s ont eu 6 à 8 heures de préparation avec deux animateurs. Après cette session de préparation, ils ont reçu une dose de psilocybine de 20mg/70kg et après environ une semaine, ils ont reçu la deuxième dose de 30mg/70kg. Plusieurs suivis ont suivi: un jour et une semaine après l'administration de psilocybine, puis après 1, 3, 6 et 12 jours, au cours desquels la gravité de la dépression a été évaluée, et une réunion avec les facilitateurs a été organisée. Les participant-e-s ont également subi une IRM fonctionnelle au départ et une semaine après l'administration de la deuxième dose de psilocybine.

La gravité de la dépression a été établie à la fois par l'utilisation du GRID-HAMD par les

cliniciens et par deux questionnaires d'auto-évaluation : le Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS) et le Beck Depression Inventory II (BDI-II). Les mesures ont été évaluées au début de l'étude et lors des différents suivis. En revanche, les effets aigus subjectifs de la psilocybine ont été testés au moyen du Mystical Experience Questionnaire (MEQ30) et de quatre items individuels par lesquels les participant-e-s ont évalué la signification personnelle, spirituelle et psychologique de la session et le défi psychologique qu'elle représentait. Une échelle a également été utilisée pour mesurer le bien-être général attribué à l'administration de psilocybine. Le score de bien-être a été calculé à l'aide de critères marquant un changement positif : attitudes envers la vie, attitudes envers soi-même, humeur, relation et changement. Enfin, des mesures de sécurité ont été mises en place. Lors des différents suivis, les événements dits indésirables ont été évalués, notamment les idées suicidaires (Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)) et les symptômes d'un éventuel trouble persistant de la perception des hallucinogènes (HPPD).

Les résultats montrent que les deux doses de psilocybine de 20mg/70kg et 30mg/70kg ont produit des effets antidépresseurs importants et durables sur une période de 12 mois dans le contexte d'un trouble dépressif majeur. Le niveau de sévérité des symptômes dépressifs a été significativement réduit lors des évaluations de suivi à 1, 3, 6 et 12 mois après l'administration de la substance. Après

12 mois, la taille de l'effet était également très importante (d de Cohen = 2,4), ce qui montre la pertinence clinique des effets significatifs. Il faut également souligner que les taux de réponse et de rémission de la dépression ont été stables au cours des 12 mois et surtout élevés (75% de réponse et 58% de rémission à 12 mois). Les résultats de la recherche ont également permis de mettre en évidence les effets qualitatifs des expériences aiguës induites par la psilocybine sur le long terme. Les mesures du sens spirituel et personnel, de la perspicacité psychologique et de l'expérience mystique sont en corrélation significative avec le bien-être général. Cependant, seuls le sens personnel et spirituel sont significativement corrélés avec une diminution de la dépression. Ces mesures ne concernent que la première évaluation de suivi. En fait, lors des suivis ultérieurs, aucune mesure des effets aigus de l'expérience psychédélique ne semble prédire l'amélioration de la dépression. Le MEQ-30 est toutefois resté significativement corrélé au bien-être dans tous les suivis effectués.

How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change.

Zeifman et al. (2023) tentent d'étudier l'évitement expérientiel en supposant qu'il s'agit d'un mécanisme sous-jacent aux effets thérapeutiques de la thérapie avec psilocybine. L'hypothèse suppose donc que la psilocybine agira sur la diminution de

l'évitement expérientiel, permettant une amélioration des résultats liés au bien-être.

Dans cet essai contrôlé randomisé en double aveugle, 59 participant-e-s diagnostiqués avec un trouble dépressif majeur ont reçu : deux doses élevées de psilocybine (deux de 25mg/70kg à trois semaines d'intervalle) en combinaison avec une période de six semaines basées sur le placebo ou deux doses légères de psilocybine (deux de 1mg/70kg à trois semaines d'intervalle) en combinaison avec une période de six semaines à base d'escitalopram).

Les participant-e-s ont suivi un traitement psychothérapeutique axé sur la préparation et le développement thérapeutique. Une liste de lecture préétablie a également été fournie.

Deux professionnels ont accompagné chaque participant pendant la séance de dosage. Des mesures ont été recueillies sur : l'évitement expérientiel, le bien-être, la sévérité de la dépression, l'idéation suicidaire, l'anxiété trait, la connectivité (connexion à soi, aux autres et au monde), la dissolution de l'ego, l'expérience mystique, la percée émotionnelle et la perspicacité psychologique.

Les résultats confirment que la thérapie avec psilocybine est capable de réduire

l'évitement expérientiel en améliorant le bien-être et en diminuant la sévérité de la dépression

(évaluée à la fois par le médecin et auto-rapportée). Les analyses ont également permis de déterminer les prédicteurs de l'évitement expérientiel. En effet, la dissolution

de l'ego et l'introspection psychologique se sont avérées positivement corrélées à l'évitement expérientiel. Cependant, en ce qui concerne l'expérience mystique, cette corrélation ne semble pas significative.

Unique psychological mechanisms underlying psilocybin therapy versus escitalopram treatment in the treatment of major depressive disorder.

L'objectif de la recherche de Weiss et al. (2024) est d'évaluer si l'efficacité de la thérapie à la psilocybine peut être expliquée par des expériences psychologiques aiguës chez des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur de modéré à sévère.

59 patients diagnostiqués avec un trouble dépressif majeur ont été randomisés et assignés respectivement au groupe « thérapie à la psilocybine » (TP) ou au groupe « thérapie à l'escitalopram » (TE). À la fin de cette session (niveau de référence), ils ont dû remplir des auto-questionnaires et subir un examen médical.

Les deux groupes ont bénéficié d'un soutien psychologique et d'un accompagnement musical pendant les deux séances de dosage. Le groupe TP a reçu 25 mg/70 kg de psilocybine et des pilules de placebo quotidiennes du jour suivant l'administration jusqu'à la session suivante. En revanche, le groupe TE a reçu 1 mg/70 kg de psilocybine et des comprimés quotidiens d'escitalopram (10

mg) du jour suivant l'administration jusqu'à la séance suivante.

Diverses mesures ont été mises en œuvre. En ce qui concerne la dépression, l'évaluation a été réalisée à l'aide d'un seul facteur de dépression extrait des items de quatre échelles : Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report ; Beck Depression Inventory-IA ; Hamilton Rating Scale for Depression-17 ; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Un seul facteur a été utilisé, qui représente une composante fondamentale de la dépression car il correspond à la variance partagée par les quatre échelles mentionnées.

Afin d'évaluer les effets aigus de la psilocybine, les éléments suivants ont été évalués à l'aide d'échelles spéciales : Emotional Breakthrough (Emotional Breakthrough Inventory (EBI)) ; Mystical Experience (Mystical Experience Questionnaire (MEQ)) ; Ego Dissolution Inventory (EDI)) ; Emotional Intuition (échelle VAS) ; Emotional Intensity (échelle VAS), Challenging Experiences (Challenging Experience Questionnaire (CEQ) pour évaluer les réactions désagréables sur les plans affectif, cognitif et somatique) ; Intensité (échelle VAS qui vise à comprendre comment d'autres expériences aiguës peuvent expliquer la réponse dépressive sans tenir compte des effets des médicaments) ; Impact musical (Geneva Emotional Music Scale-25 (GEMS-25) pour évaluer les sentiments en réponse à la musique) ; Images visuelles (sous-échelles de l'Altered States of

Consciousness Questionnaire-11 (ASC- 11) pour évaluer comment d'autres expériences aiguës peuvent expliquer la réponse dépressive sans prendre en compte les phénomènes visuels).

Enfin, des mesures des caractéristiques des participant-e-s, notamment l'absorption (Modified-Tellegen Absorption Scale (MODTAS) pour évaluer l'accord cognitif avec des objets imaginaires internes ou des objets de conscience externes) et la suggestibilité (Multidisciplinary Iowa Suggestibility Scale-Short (MISS) pour mesurer la susceptibilité des participant-e-s à être influencés par des éléments externes)

Dans la discussion de Weiss et al. (2024), une forte médiation de la condition de traitement sur la dépression par l'effet de l'expérience mystique et de la dissolution de l'ego émerge. Plus précisément, des expériences élevées d'expérience mystique et de dissolution de l'ego dans la condition TP ont produit des différences spécifiques significatives dans la réponse au traitement. Ces deux facteurs considérés comme se chevauchant et interdépendants sont donc cruciaux pour évaluer l'efficacité du traitement à la psilocybine.

Les résultats de la présente étude fournissent des explications sur les mécanismes d'action de la thérapie à la psilocybine. Tout d'abord, ils mettent en évidence le fait qu'il existe des mécanismes dits psycho-spirituels capables d'agir sur les symptômes dépressifs. Une deuxième explication réside dans le fait que

les effets de la psilocybine pourraient partager les mêmes mécanismes présents dans certaines thérapies reconnues comme efficaces (comme la thérapie comportementale) et que, par conséquent, l'expérience psychédélique aiguë pourrait avoir interagi avec la thérapie pour produire un effet antidépresseur plus important que dans le groupe traité à l'escitalopram. Enfin, la dissolution de l'ego pourrait avoir une relation étroite avec les processus liés à la formation et à la diffusion de l'identité. Cela impliquerait l'existence d'un lien entre l'expérience induite par la psilocybine et la redéfinition de ses valeurs. Les résultats soulignent également le rôle de l'absorption des traits et en particulier de la suggestibilité dans le renforcement de la médiation mentionnée précédemment. Plus précisément, plus la suggestibilité est grande, plus la sensibilité à l'expérience mystique et à la dissolution de l'ego sur la réponse dépressive est grande. Les auteurs supposent donc que l'absorption et la suggestibilité peuvent avoir exacerbé l'effet de l'expérience aiguë. En conclusion, les résultats sur les expériences mystiques soulignent que plus l'intensité de ce facteur est grande, plus la réponse antidépressive est importante.

Tableau 4
Caractéristiques des études sélectionnés dans la synthèse qualitative

Auteur·e·s ; année de publication	But de l'article	Metodologi e	Nbre groupe expériment al (% femmes)	Nbre groupe contrôle (% femmes)	Âge moyen / tranche d'âge	Type de groupe contrôle	Trouble concerné	Résultat / Conclusions
Roseman et al., 2018	Évaluer si l'OBN et le DED sont des prédicteurs positifs à long terme pour déterminer l'efficacité de la psilocybine dans la dépression résistante au traitement	Open label	19 (31.5%)	-	-	-	Dépressio n résistante au traitement	Un OBN élevé et un faible DED sous l'influence de la psilocybine sont corrélés à une diminution des scores de la dépression résistante au traitement.
Murphy et al., 2022	Évaluer la relation entre l'alliance thérapeutique, la qualité de l'expérience psychologique aiguë et, finalement, les résultats du traitement	Étude randomisée contrôlé en double aveugle	29 (38%)	29 (31%)	-	Escitalopra m	Trouble dépressif	Association entre alliance thérapeutique et diminutions des scores de la dépression. Diminution des symptômes dépressifs influencés par l'EBI et par l'expérience mystique.
Gukasyan et al., 2022	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la psilocybine sur une période de 12 mois chez les participant·e·s souffrant d'un trouble dépressif majeur modéré à sévère	Étude randomisée contrôlé en double aveugle	13	11	21-75	Wait list	Trouble dépressif majeur	L'expérience mystique est en corrélation avec le bien-être général mais pas avec la diminution de la dépression

Auteur·e·s ; année de publication	But de l'article	Metodologie	Nbre groupe expérimental (% femmes)	Nbre groupe contrôle (%femmes)	Âge moyen / tranche d'âge	Type de groupe contrôle	Trouble concerné	Résultat / Conclusions
Zeifman et al.,2023	Examiner la relation entre la réduction de l'évitement expérientiel et l'amélioration de la santé mentale après un traitement avec psilocybine /escitalopram	Étude randomisée contrôlé en double aveugle	30 (-)	29 (-)	18-80	Escitalopram	Trouble dépressif majeur	Réduction de l'évitement expérientiel. Amélioration des scores de la dépression et du bien-être. Corrélation significative entre l'évitement expérientiel et la dissolution du moi et l'insight psychologique mais pas avec l'expérience mystique.
Weiss et al., 2024	Évaluer si les expériences psychologiques aiguës peuvent expliquer la différence d'efficacité du traitement TP et TE et si les expériences psychologiques aiguës sont associées à une plus grande réponse clinique dans le groupe TP.	Étude randomisée contrôlé en double aveugle	30 (-)	29 (-)	18-80	Escitalopram	Trouble dépressif majeur	Expérience mystique et dissolution de l'ego réduisent les scores de la dépression.

4.2 Analyse critique des données

Les résultats obtenus présentent des limites qui doivent être discutées afin d'obtenir une interprétation plus correcte et plus précise qui

puisse fournir des lignes directrices pour les recherches futures.

La limite qui concerne certainement toutes les études analysées et qui a une incidence claire sur l'interprétation des résultats est certainement la petite taille de l'échantillon et

le manque de diversification démographique. En effet, les échantillons utilisés étaient principalement constitués de personnes d'origine caucasienne ayant un niveau d'éducation moyen à élevé. Le manque de différenciation des participants conduit certainement à une limitation de la généralisation des résultats, rendant ainsi difficile leur application à la population générale. En outre, la taille réduite de l'échantillon diminue la puissance statistique des différentes études.

Un autre problème affectant un plus grand nombre d'études est celui du follow-up. Ce dernier est généralement relativement court, limité à quelques semaines après le traitement. Il est donc difficile d'évaluer la durée à long terme des effets de la psilocybine. Par exemple, bien que des améliorations immédiates puissent être observées, la durée de ces effets n'est pas claire, surtout si les participants commencent de nouveaux traitements pendant la période de suivi. Un suivi plus long et plus fréquent serait nécessaire pour mieux comprendre la stabilité et la durée des effets thérapeutiques de la psilocybine.

Une autre limite critique est la difficulté de maintenir l'aveuglement sur la condition de traitement chez les participants, un problème qui pourrait survenir dans les études où les conditions de traitement étaient psilocybine/escitalopram, c'est-à-dire celle de Murphy et al. (2022), Weiss et al. (2024) et Zeifman et al. (2023). En recherche clinique, l'insu fait référence au fait que les participants

ne doivent pas savoir s'ils reçoivent le traitement actif ou un placebo, afin d'éviter que leurs attentes n'influencent les résultats. Cependant, dans le contexte de la psilocybine, qui produit des effets psychologiques clairs, il est difficile de maintenir cet aveuglement. Cela peut conduire à un biais d'attente, où les participants, conscients qu'ils reçoivent de la psilocybine, peuvent rapporter des améliorations simplement parce qu'ils s'attendent à ce que le traitement fonctionne. Cela limite la capacité à distinguer les effets réels de la psilocybine de ceux générés par les attentes des participants.

L'étude de Roseman et al. (2018) n'inclut cependant pas de groupe de contrôle. Il est donc difficile de déterminer si les améliorations observées sont réellement attribuables à la psilocybine ou si elles sont dues à d'autres facteurs, tels que le soutien psychologique reçu ou les attentes positives des participants. De plus, sans comparaison avec un groupe placebo, il est difficile d'évaluer l'impact des effets placebo, qui peuvent influencer les résultats de manière significative.

Une autre limite importante, soulignée par Murphy et al. (2022), est le manque de standardisation dans la manière dont la thérapie de soutien est délivrée pendant le traitement à la psilocybine. Plus précisément, bien que les thérapeutes suivent une approche non directive et de soutien, la variabilité dans la façon dont cette thérapie est délivrée peut introduire des différences dans les résultats qui ne sont pas directement liés à

la psilocybine. En outre, l'absence de contrôle de l'adhésion au modèle de traitement prévu peut conduire à des résultats non systématiques difficiles à interpréter.

Les études s'appuient souvent sur des mesures subjectives et rétrospectives de l'expérience psychédélique, telles que l'utilisation de questionnaires post-session, qui peuvent être influencées par les souvenirs et l'interprétation personnels des participants. Comme le reconnaissent notamment Roseman et al. (2018), ces mesures peuvent ne pas saisir pleinement la complexité des expériences vécues par les participants pendant le traitement à la psilocybine. Il existe d'autres composantes cognitives et thérapeutiques des expériences psychédéliques qui peuvent ne pas avoir été mesurées de manière adéquate, limitant ainsi la pleine compréhension de l'expérience. Enfin, des critiques soulignées dans l'étude de Weiss et al. (2024) indiquent que la réduction des mécanismes psychédéliques à des phénomènes discrets, tels que la dissolution de l'ego ou l'intensité de l'expérience, peut ne pas rendre compte de la complexité et de la profondeur des états de conscience introspective induits par la psilocybine. Cette approche réductrice peut simplifier à l'extrême l'expérience psychédélique, limitant la compréhension de son interaction avec le traitement de la dépression.

5. DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'effectuer une revue systématique d'après la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) des études portant sur l'efficacité thérapeutique des expériences mystiques induites par la psilocybine qui fait partie des psychédéliques. Plus précisément, ce travail part de l'hypothèse que l'état mystique généré par l'administration d'une dose modérée à élevée de psilocybine peut avoir des effets positifs chez les individus souffrant de dépression. Ce bénéfice peut se traduire par une réduction des symptômes dépressifs.

Les 5 études sélectionnées au cours du processus de cette revue systématique montrent 'qu'il n'y a pas un consensus général sur le rôle de l'expérience mystique dans de la dépression.

Certains suggèrent qu'effectivement l'expérience mystique ou des composantes de l'expérience mystique peuvent influencer les résultats cliniques de la dépression comme dans le cas des études de Murphy et al. (2022) et Roseman et al. (2018). Plus spécifiquement pour l'étude de Roseman et al. (2018), les résultats montrent qu'un OBN élevé et un faible DED sous l'influence de la psilocybine prédisent des résultats cliniques positifs chez les patients souffrant de dépression (modérée à sévère) résistante au traitement pharmacologique sur le long terme. En outre, les participant-e-s qui ont déclaré avoir vécu un OBN complet ont rapporté des effets

positifs plus importants en termes de réduction des symptômes dépressifs que ceux qui ont vécu un OBN incomplet. Plus précisément, le critère OBN a été formulé sur la base des critères d'expérience mystique proposés par Stace (1960), il y a donc un haut niveau de concordance avec les critères formulés dans le MEQ. En fait, il est possible de considérer les facteurs de l'OBN et du MEQ comme équivalents puisqu'ils présentent le même seuil d'identification des pics d'expérience et la présence d'une expérience mystique complète. En effet, ils présentent une corrélation de Pearson de 0,93 (Lietchi et al.,2017).

Quant à l'étude de Murphy et al. (2022) l'alliance thérapeutique prédit la qualité de l'expérience aiguë qui, à son tour, est associée à une diminution de la gravité de la dépression six semaines plus tard. Plus précisément, les améliorations de la gravité des symptômes sont davantage influencées par l'Emotional Breakthrough (similaire à la notion de catharsis) dans la première séance et par les expériences mystiques dans la deuxième séance. Cependant, au contraire, il a été noté qu'une alliance thérapeutique plus faible était corrélée à une expérience plus faible de percée émotionnelle ou d'expériences mystiques.

Enfin, l'étude de Weiss et al.2024 indique que l'expérience mystique et la dissolution de l'ego ont une association significative avec la réponse dépressive spécifiquement dans le groupe traité à la psilocybine par rapport au

groupe traité à l'escitalopram. De plus, l'expérience mystique est significativement associée à un effet antidépresseur plus important. En effet, l'expérience mystique et la dissolution de l'ego présentent une variance unique, spécifiant ainsi que les deux variables contribuent de manière unique à l'efficacité de la thérapie à la psilocybine. Cela ne signifie pas que ces deux facteurs sont complètement distincts l'un de l'autre, mais plutôt qu'ils contribuent tous deux de manière significative à l'efficacité de la thérapie en question, car ils apportent tous deux une valeur ajoutée unique.

Tout comme il existe des études qui soutiennent mon hypothèse, il existe également des études qui ne rapportent pas le lien entre la réduction de la sévérité de la dépression et l'expérience mystique induite par la psilocybine. Plus précisément, l'étude de Gukasyan et al. (2022) montre que le traitement à base de psilocybine produit des effets antidépresseurs larges et stables sur une période de 12 mois. En ce qui concerne les mesures qualitatives de l'expérience aiguë les mesures relatives à la signification personnelle, à la signification spirituelle, à l'intuition psychologique et à l'expérience mystique sont seulement en corrélation avec le bien-être général. L'expérience mystique n'est pas donc corrélée à des améliorations dans la dépression. Toutefois, il est souligné dans la discussion de l'étude que ces résultats peuvent être dus à un échantillon trop petit.

Enfin, en ce qui concerne l'étude de Zeifman et al. (2023), les résultats montrent que les psilocybine réduit l'évitement expérientiel en améliorant le bien-être et la gravité de la dépression. En ce qui concerne les prédicteurs de l'évitement expérientiel, il existe une corrélation significative avec la dissolution du moi et l'insight psychologique. Cependant, il n'y a pas de corrélation significative avec l'expérience mystique.

Cependant, comme indiqué dans le contexte théorique, il existe également un fort chevauchement entre l'expérience mystique et la dissolution de l'ego. En effet, la dissolution est considérée comme un élément central de l'expérience mystique (Nour et al., 2016). Malgré le fait que cette forte concordance ne peut évidemment pas être qualifiée de totale, il est possible de considérer les éléments comme très similaires ; par conséquent, même si une corrélation avec l'expérience mystique n'émerge pas des résultats, il faut plutôt tenir compte du fait qu'il existe une corrélation avec la dissolution de l'ego. Pour cette raison, l'article de Zeifman et al. (2023) ne peut être considéré comme totalement opposé à l'hypothèse de départ de cette recherche systématique.

En résumé, la plupart des résultats semblent soutenir l'hypothèse initiale de cette recherche. Cependant il est vrai qu'il existe un manque de cohésion dans la définition de certains facteurs tels que la dissolution de l'ego et l'illimité océanique. Certaines études préfèrent les considérer comme des concepts

totalement distincts sans tenir compte de la forte imbrication des phénomènes, tandis que d'autres les utilisent comme des concepts interchangeables. Ce qui est certain, c'est que les preuves scientifiques actuelles semblent effectivement prometteuses et, surtout, qu'elles peuvent donner une seconde chance à ceux qui ne parviennent pas à trouver un traitement pharmacologique capable d'avoir un impact significatif sur la réduction des symptômes dépressifs.

5.1 Limitations

La méthode PRISMA est la plus utilisée pour garantir un niveau de qualité élevé dans les revues systématiques et les méta-analyses. Malgré cela, un certain nombre de limitations peuvent être notées.

Premièrement, il y a la sélection et bias de publication dictée par le fait que souvent seuls les résultats significatifs sont publiés. Cela peut affecter les conclusions car entraîne une surestimation des effets. En outre, l'hétérogénéité, déterminée par exemple par la population, rend difficile la comparaison et la synthèse cohérente des différents résultats. Les restrictions linguistiques et d'accès limitent la recherche à certaines langues et excluent un répertoire d'études qui pourraient s'avérer pertinentes. L'absence de mises à jour fréquentes en raison du temps et des ressources nécessaires limite la pertinence des conclusions, car les résultats ne sont pas à jour au moment de la publication. C'est un problème car la littérature est en constante

évolution et certains concepts peuvent donc facilement devenir obsolètes. L'interprétation et les synthèses qualitatives peuvent conduire à des biais subjectifs et les données ne peuvent donc pas être résumées quantitativement. D'autre part, en ce qui concerne le manque de données brutes, la capacité d'analyser et de vérifier les données réelles de manière indépendante est limitée, car les revues systématiques dépendent de publications existantes qui ne fournissent pas ces critères. La complexité de la méthodologie du modèle PRISMA exige une grande précision et des ressources importantes, ce qui représente un défi pour les personnes impliquées dans la recherche. L'inclusion de différents types de résultats, tels que des résultats qualitatifs, quantitatifs ou mixtes, complique la compréhension globale du sujet de l'étude, tandis que la présence de critères d'éligibilité stricts peut conduire à l'exclusion d'études pertinentes qui ne répondent pas entièrement aux critères prédéfinis, mais qui restent tout aussi informatives pour les besoins de la recherche. Enfin, les divergences dans les méthodes d'évaluation de la qualité peuvent avoir un impact sur la manière dont les résultats sont interprétés, compromettant ainsi leur validité et leur fiabilité (Arab-Zozani et Hassanipour, 2020 ; Mateo, 2020; Page et al., 2021 ; Sacré et al., 2021).

Enfin, il est important d'attirer l'attention sur un certain nombre d'aspects tels que les risques et la composante éthique qui font actuellement

partie des débats en cours dans la recherche sur la psilocybine.

Les psychédéliques tels que la psilocybine peuvent induire des états de conscience extrêmement différents, tels que des sentiments d'"illimité océanique" et de "dissolution de l'ego", qui sont difficiles à décrire et à comprendre pour ceux qui n'en ont jamais fait l'expérience. Il est essentiel que le consentement éclairé fournisse une explication claire de ces expériences aux participants (Smith et Appelbaum, 2022).

Bien que les complications graves associées aux effets aigus semblent être rares dans la plupart des cas, il est fortement recommandé d'utiliser cette substance dans des environnements contrôlés et soutenant. Cette approche contribue de manière significative à réduire le risque d'effets indésirables. De plus, les réactions négatives particulièrement intenses, telles que les "bad trips", sont souvent réinterprétées de manière positive. Bien que ces expériences puissent être extrêmement difficiles, elles sont considérées comme des opportunités de croissance personnelle. Cependant, il est crucial de déterminer si la psilocybine est effectivement une substance exceptionnelle avec des effets secondaires négligeables, ou s'il existe une tendance à exagérer ses avantages potentiels.

L'article de Nordin et al. (2024), qui met en lumière les effets négatifs de la psilocybine, souligne qu'il est essentiel de maintenir un soutien professionnel même après l'utilisation thérapeutique de la psilocybine. Les analyses

ont révélé des cas de déstabilisation émotionnelle et de difficultés d'intégration de l'expérience, qui, dans certains cas, ont conduit au développement de symptômes dépressifs. Cela suggère que l'impact des substances psychédéliques peut s'étendre au-delà de la période d'utilisation contrôlée, nécessitant une surveillance continue pour prévenir les effets indésirables. Par conséquent, il est impératif d'approfondir la recherche sur les effets à long terme de la psilocybine.

De plus, il est fondamental d'examiner plus attentivement le potentiel de dépendance. Bien que la psilocybine soit généralement considérée comme une substance sûre, non associée à une dépendance physique, la dépendance psychologique est un thème moins fréquemment abordé dans la littérature. Il est donc essentiel d'explorer davantage cet aspect pour obtenir une compréhension complète des effets globaux de la psilocybine et garantir une utilisation informée et sécurisée de cette substance.

5.2 CONCLUSIONS

Les principales caractéristiques des expériences mystiques comprennent un sentiment d'unité universelle, une dissolution de l'ego et une interconnectivité universelle (Carhart- Harris et al., 2018). Ces caractéristiques sont fortement associées à une réduction des symptômes de la dépression et à une amélioration de la qualité de vie. De même, la littérature suggère que la

psilocybine est une excellente alternative aux thérapies antidépressives actuelles, en particulier dans le contexte de la dépression résistante au traitement.

Les études ont en général établi une association significative entre l'expérience mystique ou des composants de ceci et la réduction des symptômes dépressif. Cependant, la majorité des études sont limitées par leur petite taille d'échantillon et leur manque de diversité ce qui les rend susceptibles de biais. Sont recommandés donc des études futures avec des tailles d'échantillon plus grandes et une plus grande diversité pour explorer plus en profondeur la nature de l'expérience mystique et maximiser ses effets positifs sur l'issue du traitement.

Notes

Article édité par Madame Valentina Facchi Negri, département de psychologie clinique et de la santé, valentina.facchinegri@unifr.ch

Références

- Al-Naggar, R. A., Alshaikhli, H., & Erlam, G. (2021). Effectiveness of psilocybin on depression: a qualitative study. *Electronic Journal of Medicine*, 18(3), em296.
<https://doi.org/10.29333/ejgm/10862>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

- Arab-Zozani, M., & Hassanipour, S. (2020). Following PRISMA in a systematic review: Obligation or authority?. *International Journal of Preventive Medicine*, 11(1), 70. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_400_19
- Artin, H., Zisook, S., & Ramanathan, D. (2021). How do serotonergic psychedelics treat depression: The potential role of neuroplasticity. *World Journal of Psychiatry*, 11(6), 201. DOI:10.5498/wjp.v11.i6.201
- Asp, E., Ramchandran, K., & Tranel, D. (2012). Authoritarianism, religious fundamentalism, and the human prefrontal cortex. *Neuropsychology*, 26(4), 414–421. <https://doi.org/10.1037/a0028526>
- Athira, K. V., Bandopadhyay, S., Samudrala, P. K., Naidu, V. G. M., Lahkar, M., & Chakravarty, S. (2020). An Overview of the Heterogeneity of Major Depressive Disorder: Current Knowledge and Future Prospective. *Current Neuropsychology*, 18(3), 168–187. DOI: 10.2174/1570159X17666191001142934
- Bains, N., & Abdijadid, S. (2020). Major depressive disorder. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
- Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1279–1295. <https://doi.org/10.1177/0269881116678781>
- Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2018). Classic Hallucinogens and Mystical Experiences : Phenomenology and Neural Correlates. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, 393–430. https://doi.org/10.1007/7854_2017_474
- Barton, Y. A., & Miller, L. (2015). Spirituality and positive psychology go hand in hand: An investigation of multiple empirically derived profiles and related protective benefits. *Journal of Religion and Health*, 54, 829–843. <https://doi.org/10.1007/s10943-015-0045-2>
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of medical science*, 11(6), 1164–1178. DOI: Arch Med Sci 2015; 11, 6: 1164–1178
- Bernard, J. (2016). Ayahuasca : l'importance du cadre et de l'intention lors de prise de psychédéliques. *Psychotropes*, 22, 81–100. <https://doi.org/10.3917/psyt.222.0081>
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
- Bottemanne, H., Berkovitch, L., Gasnier, M., & Mallet, L. (2023). La médecine psychédélique : Renouveau des traitements d'action rapide contre la dépression ? *L'information Psychiatrique*, 99(10), 685–692. <https://doi.org/10.1684/ipe.2023.265>
- Bradford, D. T. (2013). Emotion in mystical experience. *Religion, Brain & Behavior*, 3(2), 103–118. <https://doi.org/10.1080/2153599X.2012.703004>
- Braunsdorf, M., Blazquez Freches, G., Roumazeilles, L., Eichert, N., Schurz, M., Uithol, S., Bryant, K. L., & Mars, R. B. (2021). Does the temporal cortex make us human? A review of structural and functional diversity of the primate temporal lobe. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 131, 400–410. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.032>
- Breeksema, J. J., & Van Elk, M. (2021). Working with Weirdness: A Response to “Moving Past Mysticism in Psychedelic Science”. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(4), 1471–1474. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00149>

- Cai, N., Choi, K. W., & Fried, E. I. (2020). Reviewing the genetics of heterogeneity in depression: operationalizations, manifestations and etiologies. *Human Molecular Genetics*, 29(R1), R10-R18. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa115>
- Calvey, T., & Howells, F. M. (2018). An introduction to psychedelic neuroscience. *Progress in Brain Research*, 242, 1-23. DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.09.013
- Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1268–1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V.H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619- 627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2018a). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Haijen, E., Erritzoe, D., Watts, R., Branchi, I., & Kaelen, M. (2018b). Psychedelics and the essential importance of context. *Journal of Psychopharmacology*, 32(7), 725-731. <https://doi.org/10.1177/0269881118754710>
- Carod-Artal, F. J. (2015). Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition)*, 30(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.07.010>
- Chambon, O., & Marie-Cardine, M. (2019). Chapitre 6. Oser la psychothérapie transpersonnelle par la pratique des états modifiés de conscience. In *Les bases de la psychothérapie : Vol. 3e éd.* (pp. 235–258). Dunod. <https://www.cairn.info/les-bases-de-la-psychotherapie--9782100793501-p-235.htm>
- Correia, A. S., & Vale, N. (2024). Advancements Exploring Major Depressive Disorder: Insights on Oxidative Stress, Serotonin Metabolism, BDNF, HPA Axis Dysfunction, and Pharmacotherapy Advances. *International Journal of Translational Medicine*, 4(1), 176-196. <https://doi.org/10.3390/ijtm4010010>
- Cristofori, I., Bulbulia, J., Shaver, J. H., Wilson, M., Krueger, F., & Grafman, J. (2016). Neural correlates of mystical experience. *Neuropsychologia*, 80, 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.11.021>
- Crosby, M. J. (2002). Mystical experiences, depression, well-being, and meaning (pp. 0829- 0829). *National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada, Ottawa*. https://central.bac.lac.gc.ca/.item?id=MQ64735&op=pdf&app=Library&oclc_number=1006814672
- Crown, W. H., Finkelstein, S., Berndt, E. R., Ling, D., Poret, A. W., Rush, A. J., & Russell, J. M. (2002). The Impact of Treatment-Resistant Depression on Health Care Utilization and Costs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(11), 963-971. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1102>

- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention, and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 1-32. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- Cuijpers, P., Vogelzangs, N., Twisk, J., Kleiboer, A., Li, J., & Penninx, B. W. (2014). Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *American Journal of Psychiatry*, 171(4), 453-462. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030325>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481-489. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285
- Devinsky, O., & Lai, G. (2008). Spirituality and Religion in Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 12(4), 636-643. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.11.011>
- De Vos, C. M., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. (2021). Psychedelics and neuroplasticity: a systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 724606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606>
- Doblin, R. (1991). Pahnke's «Good Friday experiment»: A long-term follow-up and methodological critique. *The Journal of Transpersonal Psychology*, 23(1). <https://www.proquest.com/docview/1312139826/citation/A3E958AC6BD341BFPQ/1>
- Dodd, S., Norman, T. R., Eyre, H. A., Stahl, S. M., Phillips, A., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2023). Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS spectrums*, 28(4), 416-426. DOI: 10.1017/S1092852922000888
- Doss, M. K., Považan, M., Rosenberg, M. D., Sepeda, N. D., Davis, A. K., Finan, P. H., ... & Barrett, F. S. (2021). Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 11(1), 574. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>
- Dos Santos, R. G., & Hallak, J. E. C. (2020). Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, 423-434. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.001>
- Durisko, Z., Mulsant, B. H., & Andrews, P. W. (2015). An adaptationist perspective on the etiology of depression. *Journal of Affective Disorders*, 172, 315-323. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.032>
- Dusi, N., Barlati, S., Vita, A., & Brambilla, P. (2015). Brain Structural Effects of Antidepressant Treatment in Major Depression. *Current Neuropsychopharmacology*, 13(4), 458-465. <https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831121909>
- Ewald, H., Klerings, I., Wagner, G., Heise, T. L., Stratil, J. M., Lhachimi, S. K., Hemkens, L. G., Gartlehner, G., Armijo-Olivo, S., & Nussbaumer-Streit, B. (2022). Searching two or more databases decreased the risk of missing relevant studies: a meta-research study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 149, 154-164. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.05.022>
- Fakhoury, M. (2016). Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Molecular Neurobiology*, 53(5), 2778-2786. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9152-z>
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J. (2010).

- Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA*, 303(1), 47–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1943>
- Gallagher, M., & Chiba, A. A. (1996). The amygdala and emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 221–227. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80076-6](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80076-6)
- Gashi, L., Sandberg, S., & Pedersen, W. (2021). Making “bad trips” good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. *International Journal of Drug Policy*, 87, 102997. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102997>
- Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J. & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 37(2), 134–145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
- Gedda, M. (2015). Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*, 15(157), 39–44. DOI : 10.1016/j.kine.2014.11.004
- Gibson, T. B., Jing, Y., Carls, G. S., Kim, E., Bagalman, J. E., Burton, W. N., Tran, Q.-V., Pikalov, A., & Goetzl, R. Z. (2010). Cost Burden of Treatment Resistance in Patients With Depression, *The American Journal of Managed Care*, 16(5), 370–377. **ISSN:** 1088- 0224 , 1936-2692; **PMID:** 20469957
- Gilman, S. E., Sucha, E., Kingsbury, M., Horton, N. J., Murphy, J. M., & Colman, I. (2017). Depression and mortality in a longitudinal study: 1952–2011. *Canadian Medical Association Journal*, 189(42), E1304–E1310. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170125>
- Gold, P. W. (2021). Endocrine Factors in Key Structural and Intracellular Changes in Depression. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 32(4), 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.01.003>
- Goodell, S., Druss, B. G., Walker, E. R. (2011). Mental disorders and medical comorbidity. *Robert Wood Johnson Foundation*, 2. https://www.researchgate.net/profile/Elizabeth-Walker-15/publication/51220912_Mental_Disorders_and_Medical_Comorbidity/link/s/0a85e53c973139cf16000000/Mental-Disorders-and-Medical-Comorbidity.pdf
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., ... & Malievskaia, E. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443
- Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187(3), 268–283. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
- Griffiths, R. R., Richards, W. A., Johnson, M. W., McCann, U. D., & Jesse, R. (2008). Mystical- type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(6), 621–632.
- Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current Biology*, 32(2), R63–R67. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind

- trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.
<https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grof, S. (1980). Non-therapeutic uses of LSD. Alameda, CA: Hunter House. Retrieved.
- * Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 36(2), 151-158.
<https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Gürhan, N., Beşer, N. G., Polat, Ü., & Koç, M. (2019). Suicide risk and depression in individuals with chronic illness. *Community mental health journal*, 55, 840-848.
<https://doi.org/10.1007/s10597-019-00388-7>
- Gutiérrez-Rojas, L., Porras-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N., & Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: A systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42, 657–672.
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>
- Hadzic, M. (2011). Spirituality and mental health: Current research and future directions. *Journal of Spirituality in Mental Health*, 13(4), 223-235.
<https://doi.org/10.1080/19349637.2011.616080>
- Handley, T., Rich, J., Davies, K., Lewin, T., & Kelly, B. (2018). The challenges of predicting suicidal thoughts and behaviours in a sample of rural Australians with depression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5), 928. DOI: 10.3390/ijerph15050928
- Harmer, C. J., Duman, R. S., & Cowen, P. J. (2017). How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *The Lancet Psychiatry*, 4(5), 409– 418.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30015-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30015-9)
- Harsanyi, S., Kupcova, I., Danisovic, L., & Klein, M. (2022). Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 578.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
- Hartogsohn, I. (2017). Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law*, 3. DOI: 10.1177/2050324516683325
- Hawton, K., Casañas i Comabella, C., Haw, C., & Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 147(1), 17–28.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.004>
- Heilman, J. E. (2022). The History, Legalization, and Potentials of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *Journal of Scientific Exploration*, 36(4). DOI: 10.31275/20222633
- Hofmann A. *LSD Como descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo (Mein Sorgenkind*, 1979). Barcelona: Gedisa, 1997
- Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14(3), 734–740.
<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>
- Johnstad, P. G. (2021). Day trip to hell: A mixed methods study of challenging psychedelic experiences. *Journal of Psychedelic Studies*, 5(2), 114-127.
<https://doi.org/10.1556/2054.2021.00155>
- Joseph, R. (2001). The Limbic System and the Soul: Evolution and the Neuroanatomy of Religious Experience. *Zygon*, 36(1), 105–136.
<https://doi.org/10.1111/0591-2385.00343>
- Joukamaa, M., HeliöVaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R., & Lehtinen, V. (2001). Mental disorders and cause-specific mortality. *British Journal of Psychiatry*, 179(6), 498–

502.
<https://doi.org/10.1192/bjp.179.6.498>
- Jylkkä, J. (2021). Reconciling Mystical Experiences with Naturalistic Psychedelic Science: Reply to Sanders and Zijlmans. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(4), 1468–1470.
<https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00137>
- Kalin, N. H. (2020). Insights Into Suicide and Depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(10), 877–880.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081207>
- Kaluzna, A., Schlosser, M., Craste, E. G., Stroud, J., & Cooke, J. (2022). Being no one, being One: The role of ego-dissolution and connectedness in the therapeutic effects of psychedelic experience. *Journal of Psychedelic Studies*, 6(2), 111-136.
<https://doi.org/10.1556/2054.2022.00199>
- Kamran, M., Bibi, F., Rehman, A., & Morris, D. W. (2022). Major Depressive Disorder: Existing Hypotheses about Pathophysiological Mechanisms and New Genetic Findings. *Genes*, 13(4), 4.
<https://doi.org/10.3390/genes13040646>
- Kangaslampi, S. (2023). Association between mystical-type experiences under psychedelics and improvements in well-being or mental health—A comprehensive review of the evidence. *Journal of Psychedelic Studies*, 7(1), 18-28.
<https://doi.org/10.1556/2054.2023.00243>
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular Psychiatry*, 22(4), 527–536.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.120>
- Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current Biology*, 32(2), R63–R67.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>
- Kennedy, S. H., & Ceniti, A. K. (2018). Unpacking major depressive disorder: from classification to treatment selection. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 63(5), 308- 313.
<https://doi.org/10.1177/0706743717748883>
- Kennis, M., Gerritsen, L., van Dalen, M., Williams, A., Cuijpers, P., & Bockting, C. (2020). Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 25(2), 321-338.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (2002). Depression and immune function: Central pathways to morbidity and mortality. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 873– 876.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00309-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00309-4)
- Ko, K., Knight, G., Rucker, J. J., & Cleare, A. J. (2022). Psychedelics, mystical experience, and therapeutic efficacy: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 917199.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.917199>
- Koenig, H. G. (2010). Spirituality and mental health. *International Journal of Applied Psychoanalytic Studies*, 7(2), 116-122. DOI:10.1002/aps.239
- Lebedev, A. V., Lövdén, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2015). Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Human Brain Mapping*, 36(8), 3137– 3153.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Li, Z., Ruan, M., Chen, J., & Fang, Y. (2021). Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosc. Bull.* 37, 863-880.
<https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
- Li, X., Mu, F., Liu, D., Zhu, J., Yue, S., Liu, M., Liu, Y., & Wang, J. (2022). Predictors of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death among people with major depressive

- disorder: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Affective Disorders*, 302, 332–351.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.103>
- Liechti, M. E., Dolder, P. C., and Schmid, Y. (2017). Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology*, 234, 1499–1510. DOI: 10.1007/s00213-016-4453-0
- Lohoff, F. W. (2010). Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(6), 539–546.
<https://doi.org/10.1007/s11920-010-0150-6>
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W., & Gordon, L. (2021). The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules*, 26(10), 2948.
<https://doi.org/10.3390/molecules26102948>
- Lukoff, D., & Lu, F. G. (1988). Transpersonal psychology research review: Topic: Mystical experience. *The Journal of Transpersonal Psychology*, 20(2).
<https://www.proquest.com/docview/1312109395/citation/87E4FC9C210A4C99PQ/1>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKennedy, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*, 23, 3170–3182.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Lynch, C. J., Gunning, F. M., & Liston, C. (2020). Causes and consequences of diagnostic heterogeneity in depression: paths to discovering novel biological depression subtypes. *Biological psychiatry*, 88(1), 83–94.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.012>
- MacLean, K. A., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2012). Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *Journal for the Scientific Study of Religion*, 51(4), 721–737.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-5906.2012.01685.x>
- Marx, W., Penninx, B. W. J. H., Solmi, M., Furukawa, T. A., Firth, J., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2023). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 44.
<https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1>
- Mateo, S. (2020). Procédure pour conduire avec succès une revue de littérature selon la méthode PRISMA. *Kinésithérapie, la Revue*, 20(226), 29–37.
<https://doi.org/10.1016/j.kine.2020.05.019>
- Micheli, L., Ceccarelli, M., D'Andrea, G., & Tirone, F. (2018). Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*, 143, 181–193.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.002>
- Millière, R. (2017). Looking for the Self: Phenomenology, Neurophysiology and Philosophical Significance of Drug-induced Ego Dissolution. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00245>
- Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., Lioger-Weyback, L., Hwang, S., & Lapidus, K. A. (2016). Focus: the aging brain: the significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(1), 49–57. PMID: 27505016; PMCID: PMC4797836
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group*, T. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta -

- analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264-269.
- Momen, N. C., Plana-Ripoll, O., Agerbo, E., Christensen, M. K., Iburg, K. M., Laursen, T. M., Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Prior, A., Weye, N., & McGrath, J. J. (2022). Mortality associated with mental disorders and comorbid general medical conditions. *JAMA Psychiatry*, 79(5), 444-453. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0347
- Moreton, S. G., Burden-Hill, A., & Menzies, R. E. (2023). Reduced death anxiety and obsessive beliefs as mediators of the therapeutic effects of psychedelics on obsessive compulsive disorder symptomology. *Clinical Psychologist*, 27(1), 58-73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Morshed, T., & Hayden, S. (2020). Google versus PubMed: comparison of Google and PubMed's search tools for answering clinical questions in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 75(3), 408-415. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.003>
- Mosurinjohn, S., Roseman, L., & Girn, M. (2023). Psychedelic-induced mystical experiences: An interdisciplinary discussion and critique. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1077311. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1077311>.
- Munkholm, K., Paludan-Müller, A. S., & Boesen, K. (2019). Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: A reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*, 9(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024886>
- * Murphy, R., Kettner, H., Zeifman, R., Giribaldi, B., Kartner, L., Martell, J., ... & Carhart-Harris, R. (2022). Therapeutic alliance and rapport modulate responses to psilocybin assisted therapy for depression. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 788155. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.788155>
- Nabeshima, T., & Kim, H.-C. (2013). Involvement of Genetic and Environmental Factors in the Onset of Depression. *Experimental Neurobiology*, 22(4), 235-243. <https://doi.org/10.5607/en.2013.22.4.235>
- Nakajima, S., Suzuki, T., Watanabe, K., Kashima, H., & Uchida, H. (2010). Accelerating response to antidepressant treatment in depression: A review and clinical suggestions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(2), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.12.001>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355). DOI: 10.1124/pr.115.011478
- Nichols, D. E., & Walter, H. (2021). The history of psychedelics in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(04), 151-166. DOI: 10.1055/a-1310-3990
- Nordin, M., Hlynsson, J. I., Håkansson, J., & Carlbring, P. (2024). A double-edged sword: Insights from practitioners on the short and long-term negative effects of psilocybin-assisted psychological interventions. *Journal of Psychedelic Studies*. <https://doi.org/10.1556/2054.2024.00337>
- Nour, M. M., Evans, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. L. (2016). Ego-Dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00269>
- Ona, G. (2018). Inside bad trips: Exploring extra-pharmacological factors. *Journal of Psychedelic Studies*, 2(1), 53-60. DOI: 10.1556/2054.2018.001
- Østergaard, S. D., Jensen, S. O. W., & Bech, P. (2011). The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(6). Orsolini, L., Latini, R., Pompili, M., Serafini, G., Volpe, U., Vellante, F., Fornaro, M.,

- Valchera, A., Tomasetti, C., Fraticelli, S., Alessandrini, M., La Rovere, R., Trotta, S., Martinotti, G., Di Giannantonio, M., & De Berardis, D. (2020). Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. *Psychiatry Investigation*, 17(3), 207.
DOI:10.30773/pi.2019.0171
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372. DOI: 10.1136/s13643-021-01626-4
- Pahnke, W. N. 1969. The psychedelic mystical experience in the human encounter with death. *Harvard Theological Review* 62(1): 1–21. doi: 10.1017/S0017816000027577
- Paris J. The mistreatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2014 Mar;59(3):148-51. DOI: 10.1177/070674371405900306.
- Pearson, C., Siegel, J., & Gold, J. A. (2022). Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120096.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120096>
- Pečečnik, T. M., & Gostečnik, C. (2022). Use of spirituality in the treatment of depression: Systematic literature review. *Psychiatric Quarterly*, 93(1), 255-269.
<https://doi.org/10.1007/s11126-020-09881-9>
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, 377(1), 107–113.
<https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
- Persinger, M. A. (1983). Religious and mystical experiences as artifacts of temporal lobe function: A general hypothesis. *Perceptual and Motor Skills*, 57(3), 1255-1262.
https://www.demenzemedicinageneral.net/pdf/Religious_and_mystical_experiences_Persinger.pdf
- Pratt, L. A., Druss, B. G., Manderscheid, R. W., & Walker, E. R. (2016). Excess mortality due to depression and anxiety in the United States: Results from a nationally representative survey. *General Hospital Psychiatry*, 39, 39–45.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.12.003>
- Preller, K. H., Duerler, P., Burt, J. B., Ji, J. L., Adkinson, B., Stämpfli, P., ... & Vollenweider, F. X. (2020). Psilocybin induces time-dependent changes in global functional connectivity. *Biological Psychiatry*, 88(2), 197-207.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.02>
- Puchalski, C. M. (2012). Spirituality in the cancer trajectory. *Annals of Oncology*, 23, 49–55.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds088>
- Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self-related to midline regions and the default- mode network? *Neuroimage*, 57(3), 1221-1233.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.028>
- Richards, W. A. (1978). Mystical and Archetypal Experiences of Terminal Patients in DPT- Assisted Psychotherapy. *Journal of Religion and Health*, 17(2), 117–126.
<https://www.jstor.org/stable/27505442>
- Revonsuo, A., Kallio, S., & Sikka, P. (2009). What is an altered state of consciousness? *Philosophical Psychology*, 22(2), 187-204.
<https://doi.org/10.1080/09515080902802850>
- * Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in pharmacology*, 8, 309463.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>
- Ross, S. (2018). Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-related psychiatric distress. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 317-330.

- <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1482261>
- Sacré, M., Lafontaine, D. & Toczec, M.-C. (2021). Comprendre et concevoir des revues systématiques de la littérature en sciences de l'éducation et de la formation. *Nouveaux cahiers de la recherche en éducation*, 23(2), 1–27. <https://doi.org/10.7202/1085361ar>
- Sanders, J. W., & Zijlmans, J. (2021). Moving Past Mysticism in Psychedelic Science. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(3), 1253–1255. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00097>
- Sarkis-Onofre, R., Catalá-López, F., Aromataris, E., & Lockwood, C. (2021). How to properly use the PRISMA Statement. *Systematic Reviews*, 10, 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01671-z>
- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.12.001>
- Savoldi, R., Roazzi, A., Escobar, J. A. C., Nour, M. M., & Carhart-Harris, R. (2023). The Structural Organization and Construct Validity Evidence of the Brazilian Versions of the Mysticism Scale and the Ego-Dissolution Inventory in a Major Religion of the Ayahuasca. *International Journal of Latin American Religions*, 7(2), 521–549. <https://doi.org/10.1007/s41603-023-00203-y>
- Scarpellini, G. (2020). Cohen's kappa free calculator. <https://idostatistics.com/cohenkappa-free-calculator/#calculator>
- Smith, W. R., & Appelbaum, P. S. (2022). Novel ethical and policy issues in psychiatric uses of psychedelic substances. *Neuropharmacology*, 216, 109165. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109165>
- Schmitt, Y. (2010). Les expériences mystiques peuvent-elles appartenir à des processus cognitifs? *ThéoRèmes. Penser le religieux*. <https://doi.org/10.4000/theoremes.62>
- Schoenfeld, T. J., & Cameron, H. A. (2015). Adult neurogenesis and mental illness. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 113-128. DOI: 10.1038/npp.2014.230
- Scott, K. M., Lim, C., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., Florescu, S., De Girolamo, G., Hu, C., De Jonge, P., Kawakami, N., Medina-Mora, M. E., Moskalewicz, J., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Piazza, M., Posada-Villa, J., Torres, Y., & Kessler, R. C. (2016). Association of Mental Disorders With Subsequent Chronic Physical Conditions: World Mental Health Surveys From 17 Countries. *JAMA Psychiatry*, 73(2), 150. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2688>
- Sellers, E. M. (2017). Psilocybin: good trip or bad trip. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(4), 580-584. DOI:10.1002/cpt.697
- Sepúlveda L'information psychiatrique <https://doi.org/10.1684/ipe.2023.2662>
- Sessa, B. (2016). The history of psychedelics in medicine. *Handbuch Psychoaktive Substanzen*, 1-26. DOI 10.1007/978-3-642-55214-4_96-1
- Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics Factors in Major Depression Disease. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.0033>
- Skaper, S. D. (2018). Neurotrophic Factors: An Overview. In S. D. Skaper (A c. Di), *Neurotrophic Factors: Methods and Protocols*, 1–17. Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1
- Smigielski, L., Scheidegger, M., Komater, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin- assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, 196, 207-215.

- <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.009>
- Snell, T. L., & Simmonds, J. G. (2015). Mystical experiences in nature: Comparing outcomes for psychological well-being and environmental behaviour. *Archive for the Psychology of Religion*, 37(2), 169-184. DOI: 10.1163/15736121-12341303
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1062-1070 DOI: 10.4088/JCP.v68n0713
- Souery, D., Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 16. ISSN: 1302-0099 , 2146-7153
- Sterne, J. A. C., Higgins J.P.T., Elbers, R. G., Reeves, B. C., and the development group for ROBINS-I. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance, updated 12 October
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., Reeves, B. C., Shepperd, S., Shrier, I., Stewart, L. A., Tilling, K., White, I. R., Whiting, P. F., Higgins, J. P. T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stoliker, D., Egan, G. F., Friston, K. J., & Razi, A. (2022). Neural mechanisms and psychology of psychedelic ego dissolution. *Pharmacological Reviews*, 74(4), 876-917. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000508>
- Straumann, I., Holze, F., Becker, A. M., Ley, L., Halter, N., & Liechti, M. E. (2024). Safety pharmacology of acute psilocybin administration in healthy participant-e s. *Neuroscience Applied*, 3, 104060. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.104060>
- Studerus, E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2010). Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV). *PLOS ONE*, 5(8), e12412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.012412>
- Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. (2011). Acute, Subacute and Long- Term Subjective Effects of Psilocybin in Healthy Humans: A Pooled Analysis of Experimental Studies. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 25, 1434– 1452. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>
- Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2012). Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE*, 7(2), e30800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800>
- Sueur, C. (2017). La recherche sur les capacités thérapeutiques des «substances hallucinogènes ». *Chimères*, 91(1), 120–138. <https://doi.org/10.3917/chime.091.0120>
- Sugrim, S. (2023). APA PsycINFO on EBSCO. *The Charleston Advisor*, 25(1), 5–8. <https://doi.org/10.5260/chara.25.1.02>
- Tang, M., Lin, W., Pan, Y., Guan, X., & Li, Y. (2016). Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation induced model of depression. *Physiology & Behavior*, 161, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.034>
- Taves, A. (2020). Mystical and Other Alterations in Sense of Self: An Expanded Framework for Studying Nonordinary Experiences. *Perspectives on Psychological Science*, 15(3), 669–690.

- <https://doi.org/10.1177/1745691619895047>
- Tupper, K. W., Wood, E., Yensen, R., & Johnson, M. W. (2015). Psychedelic medicine: A re-emerging therapeutic paradigm. *CMAJ*, 187(14), 1054–1059.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.141124>
- Turecki, G., Brent, D. A., Gunnell, D., O'Connor, R. C., Oquendo, M. A., Pirkis, J., & Stanley, B. H. (2019). Suicide and suicide risk. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 74.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0121-0>
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>
- Van Court, R. C., Wiseman, M. S., Meyer, K. W., Ballhorn, D. J., Amses, K. R., Slot, J. C., Dentinger, B.T.M., Garibay-Orijel, R., & Uehling, J. K. (2022). Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi: suggestions for research and technological development. *Fungal Biology*, 126(4), 308-319.
<https://doi.org/10.1016/j.funbio.2022.01.003>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- * Weiss, B., Roseman, L., Giribaldi, B., Nutt, D. J., Carhart-Harris, R. L., & Erritzoe, D. (2024). Unique Psychological Mechanisms Underlying Psilocybin Therapy Versus Escitalopram Treatment in the Treatment of Major Depressive Disorder. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 1-36.
<https://doi.org/10.1007/s11469-024-01253-9>
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2331–2371.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Winkelman, M. (2014). Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Current drug abuse reviews*, 7(2), 101-116.
https://www.researchgate.net/profile/Michael-Winkelman/publication/270654137_Psychedelics_as_Medicines_for_Substance_Abuse_Rehabilitation_Evaluating_Treatments_with_LSD_Peyote_Ibogaine_and_Ayahuasca/links/5523126b0cf29dcabb0ee134/Psychedelics-as-Medicines-for-Substance-Abuse-Rehabilitation-Evaluating-Treatments-with-LSD-Peyote-Ibogaine-and-Ayahuasca.pdf
- Winkelman, M. J. (2021). The evolved psychology of psychedelic set and setting: Inferences regarding the roles of shamanism and entheogenic ecopsychology. *Frontiers in pharmacology*, 12, 619890.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.619890>
- World Health Organization. (2023, August 28). Suicide. World Health Organization.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
- Wulff, A. B., Nichols, C. D., & Thompson, S. M. (2023). Preclinical perspectives on the mechanisms underlying the therapeutic actions of psilocybin in psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, 231, 109504.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109504>
- Yaden, D. B., Haidt, J., Hood Jr, R. W., Vago, D. R., & Newberg, A. B. (2017). The varieties of self-transcendent experience. *Review of General Psychology*, 21(2), 143-160.
<https://doi.org/10.1037/gpr0000102>
- Yonker, J. E., Schnabelrauch, C. A., & DeHaan, L. G. (2012). The relationship between spirituality and

religiosity on psychological outcomes in adolescents and emerging adults: A meta-analytic review. *Journal of Adolescence*, 35(2), 299–314.
<https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2011.08.010>

* Zeifman, R. J., Wagner, A. C., Monson, C. M., & Carhart-Harris, R. L. (2023). How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change. *Journal of Affective Disorders*, 334, 100-112.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.105>

Zhdanova, M., Pilon, D., Ghelerter, I., Chow, W., Joshi, K., Lefebvre, P., & Sheehan, J. J. (2021). The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 82(2), 29169.
<https://doi.org/10.4088/JCP.20m13699>