



HAL
open science

Les champignons hallucinogènes : usages récréatifs, usages anciens et potentialités thérapeutiques

Alice Dreyfus

► **To cite this version:**

Alice Dreyfus. Les champignons hallucinogènes : usages récréatifs, usages anciens et potentialités thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04157729

HAL Id: dumas-04157729

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04157729v1>

Submitted on 10 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

LES CHAMPIGNONS HALLUCINOGENES : USAGES RÉCRÉATIFS, USAGES ANCIENS ET POTENTIALITÉS THÉRAPEUTIQUES

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : OFFICINE

Par Mme Alice DREYFUS

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE
Le 23/06/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Serge KRIVOBOK, MCU HDR, Université Grenoble Alpes

Membres :

M. le Dr Bello MOUHAMADOU, MCU HDR, Université Grenoble Alpes (directeur de thèse)

M. le Dr Patrick FONTAINE-BERGER, Pharmacien

M. le Dr Basile PERES, MCU HDR, Université Grenoble Alpes

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CLOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Au Docteur Serge Krivobok, je vous suis profondément reconnaissante d'avoir accepté de présider mon jury et d'apporter une expertise sur un sujet qui me tenait à cœur.

Au Docteur Bello Mouhamadou, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements pour votre rôle essentiel en tant que directeur de thèse. Je vous remercie pour votre patience et votre accompagnement pendant la préparation de ce travail. Vous avez su me guider à travers les différentes étapes de ma recherche, en me donnant des conseils avisés et précieux. Merci de m'avoir fait redécouvrir les champignons sous un nouvel angle !

Au Docteur Basile Peres, je tiens à exprimer mes sincères remerciements pour votre participation en tant que membre du jury lors de ma soutenance de thèse.

Au Docteur Patrick Fontaine-Berger, je tiens à exprimer ma profonde gratitude. Je suis reconnaissante pour votre présence dans mon jury de thèse et très heureuse de pouvoir partager mon travail avec vous. Merci pour votre bienveillance et votre accompagnement lors de cette dernière année.

DÉDICACES

À Papa et Maman, merci de m'avoir poussée à toujours donner le meilleur de moi-même. Sans vos conseils et votre soutien, je ne serais sûrement pas là aujourd'hui. Merci d'avoir été à mes côtés pendant les moments difficiles de ces études. Merci pour votre amour sans fin et pour toutes les belles choses que vous m'avez fait découvrir. Je serais éternellement reconnaissante de la vie que vous m'avez offerte et de la famille que vous avez construite. Je vous aime.

À Mathilde et Apolline, les meilleures « petites » sœurs. Notre complicité, nos rires et nos moments ensemble me sont chers. Je suis si heureuse de vous avoir. Vous êtes mes bouées de sauvetage. Et bien que Mange-foie, Bouffe-rate et Croque-cervelle reviennent de temps en temps, je ne serais rien sans vous. Je vous aime.

À Maxime, mon pilier de ces dernières années et pour la vie. Tu es la meilleure chose qu'il me soit arrivée pendant ces études et je suis heureuse d'avoir grandi à tes côtés et de ce que l'on a construit ensemble. Je ne suis pas toujours très facile, mais merci de me soutenir à chaque fois. Merci de m'avoir écouté parler de cette thèse pendant les 6 derniers mois, promis je change de sujet maintenant ! Tu sais déjà tout ce que je ressens pour toi. J'ai hâte de nos prochaines aventures ensemble et avec la Truffe.

À Coco, mon soleil, merci pour ces belles années d'études bien trop longues à tes côtés. Si on m'avait dit en p2 que je passerai une décennie à la fac avec la vache du web j'aurais un peu pleuré. Merci pour tous les moments passés avec toi, les bons comme les mauvais et pour ton soutien sans faille. Je sais que j'ai trouvé un ami pour la vie.

À Grandazz, mon frère de cœur. Tu as été une source de joie, de rires et de motivation pendant les 6 derniers mois. Merci d'avoir fait accroître ma consommation de café et ma maladresse. Quoi que l'avenir te réserve, je sais que tu t'en sortiras à merveille et je te promets de te soutenir et d'être toujours à tes côtés. Tu seras un merveilleux parrain.

À Alexia, merci aux UVP sans qui je n'aurais jamais trouvé une amie aussi précieuse. Tu as rendu la fin de mes études plus lumineuse. Merci pour tous les bons moments passés avec toi. A ton amitié sans failles, à nos voix si douces, à la bière, aux glaces et aux donuts à 6h du mat.

À Audrey, ma Britney, ma paillette, ma marseillaise. Bien que tu sois loin, je suis heureuse que rien ne change quand on se retrouve. Je sais que je peux compter sur toi dans la vie comme pour finir mon assiette. J'ai déjà hâte des prochaines aventures à tes côtés, si possible dans un lagon à l'autre bout du monde.

À Oscar, à notre amour commun pour les chats et le beaufort, à toutes les choses saugrenues que tu trouves sur Internet. Merci de me faire rire chaque fois que je te vois. J'ai hâte de venir te visiter à Ploucland.

À Léo, bien que tu essayes de me voler mon homme. Merci pour les belles années passées avec toi à la pharmacie comme à la plage. Je ne pourrais jamais t'égaliser aux yeux de Mme B... mais j'aurai toujours un aërius pour toi dans mon sac.

À Bérénice, à nos fous rires partagés et à ta gentillesse sans fin. Merci pour ton aide depuis le centre antipoison. Que les RPB durent toute la vie.

Aux Grouttes, merci d'être tous plus idiots les uns que les autres et de me rendre heureuse chaque fois que je vous vois. Je veux encore plus d'absolu et de JV avec vous tous.

À ma Truffe, pour les câlins, les ronrons et son œil attentif pendant la rédaction de ce travail.

À tous ceux qui ont croisé ma route pendant ces études, qui m'ont accompagnée et m'ont fait grandir, merci.

« Le meilleur moyen de réaliser l'impossible est de croire que c'est possible. »

Alice aux Pays des Merveilles, Lewis Carroll, 1865

A Baba.

J'aurais aimé partager ce travail et ce moment avec toi.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	5
DÉDICACES.....	6
1 INTRODUCTION	14
2 POSITION TAXONOMIQUE DES CHAMPIGNONS HALLUCINOGENES ÉTUDIÉS... 16	
2.1 Classification des Basidiomycota	16
2.2 Caractéristiques générales des Basidiomycota	18
2.3 Caractéristiques morphologiques des espèces d'étude.....	20
2.3.1 <i>Amanita muscaria</i>	20
2.3.2 Les Psilocybes.....	22
2.3.2.1 <i>Psilocybe semilanceata</i>	22
2.3.2.2 <i>Psilocybe mexicana</i>	24
2.3.2.3 <i>Psilocybe cyanescens</i>	25
2.3.2.4 <i>Psilocybe cubensis</i>	26
2.3.2.5 <i>Psilocybe zapotecorum</i>	27
2.3.2.6 <i>Psilocybe aztecorum</i>	28
3 ASPECTS PHARMACOLOGIQUES	29
3.1 Caractéristiques des molécules hallucinogènes.....	29
3.2 Voie de biosynthèse des molécules hallucinogènes étudiées	32
3.2.1 Voie générale des métabolites des champignons	32
3.2.2 Psilocybine et psilocine.....	33
3.2.3 Muscimol et acide iboténique.....	34
3.3 Mycotoxicologie	37
3.3.1 Psilocybine et psilocine.....	37
3.3.1.1 Caractère physico chimique.....	37
A. La psilocybine et psilocine	37
B. La baeocystine et la norbaeocystine	38
3.3.1.2 Mécanisme d'action et de toxicité	40
C. Pharmacocinétique.....	40
D. Neurobiologie	41
3.3.1.3 Effets ressentis	43
3.3.1.4 Antidote et prise en charge	44
3.3.2 Muscimol et Acide iboténique	45

3.3.2.1	Caractère physico-chimique.....	45
3.3.2.2	Mécanisme d'action et de toxicité	46
3.3.2.3	Effets ressentis	49
3.3.2.4	Antidote et prise en charge	50
4	USAGES ANCIENS ET POTENTIALITES THERAPEUTIQUES	52
4.1	Usages anciens, traditions et chamanisme	52
4.1.1	Usages anciens des champignons hallucinogènes	52
4.1.2	Tradition et chamanisme.....	55
4.1.3	Utilisation d' <i>Amanita muscaria</i> en Sibérie	57
4.2	Recherches menées dans les années 1960.....	58
4.3	Renouveaux des psychédéliques.....	62
4.4	Utilisation thérapeutique de la psilocybine et psilocine	63
4.4.1	Anxiété de fin de vie et dépression liée au cancer	63
4.4.2	Syndrome dépressif et dépression réfractaire aux traitements classiques	68
4.4.3	Algies vasculaires de la face.....	72
4.4.4	Troubles obsessionnels compulsifs.....	74
4.4.5	Dépendance à l'alcool.....	76
4.5	Utilisation thérapeutique de l'acide iboténique	80
4.6	Utilisation thérapeutique du muscimol.....	80
4.6.1	Traitement de l'insomnie et analgésique	80
4.6.2	Maladie de Parkinson	81
4.6.3	Epilepsie réfractaire aux traitements classiques.....	84
5	USAGES RECREATIFS DES CHAMPIGNONS HALLUCINOGENES	86
5.1	Législation en France.....	86
5.1.1	Cadre légal d'utilisation des champignons hallucinogènes.....	87
5.1.2	Dépistage	89
5.1.3	Sanctions encourues	90
5.2	Approvisionnement	91
5.2.1	Ramassage	91
5.2.2	Achat sur internet.....	91
5.2.3	Autoproduction.....	92
5.2.3.1	Les kits de culture	92
5.2.3.2	Culture à partir de spores	93
5.2.3.3	Culture à partir de sclérotés	94
5.3	Modes de consommation	95

5.3.1	Administration	95
5.3.2	Conservation.....	96
5.4	Fréquence d'usage des champignons hallucinogènes	96
5.5	Prix	98
5.6	Conséquences sanitaires et sociales	99
6	DISCUSSION	101
	BIBLIOGRAPHIE	104

FIGURES

Figure 1 : Phylogénie des Basidiomycota (Hibbett et al., 2007).....	17
Figure 2 : Schéma d'une baside (Site internet 1).....	18
Figure 3 : Reproduction sexuée des Basidiomycètes (Campbell & Reece, 2005).....	19
Figure 4 : Amanita muscaria (Pierre Roux).....	20
Figure 5 : Psilocybe selimanceata (Pierre Roux).....	22
Figure 6 : Psilocybe mexicana (Site internet 2).....	24
Figure 7 : Psilocybe cyanescens (Site internet 3).....	25
Figure 8 : Psilocybe cubensis (Site internet 4).....	26
Figure 9 : Psilocybe zapotecorum (Site internet 5).....	27
Figure 10 : Psilocybe aztecorum (Site internet 6).....	28
Figure 11 : Structure chimique des hallucinogènes (Sueur et coll., 1999).....	29
Figure 12 : Réaction de décarboxylation de la fonction acide du tryptophane (Site internet 7).....	30
Figure 13 : Réaction de décarboxylation de la phénylalanine (Tieman et coll., 2006).....	31
Figure 14 : Voies générales de production des métabolites primaires et secondaires fongiques (Hudson, 1991).....	33
Figure 15 : Voie de biosynthèse enzymatique de la psilocybine et de la psilocine à partir du tryptophane, telle qu'élucidée et confirmée par des essais in vitro (Fricke et coll., 2017).....	34
Figure 16 : Voies alternatives proposées pour la biosynthèse de l'acide iboténique et du muscimol (Obermaier & Müller, 2020).....	36
Figure 17 : Formule chimique de la psilocybine (Lowe et coll., 2021).....	37
Figure 18 : Formule chimique de la psilocine (Lowe et coll., 2021).....	38
Figure 19 : Formule chimique de la baeocystine (Site internet 8).....	39
Figure 20 : Représentation schématique de la synapse sérotoninergique (David & Gardier, 2016).....	41
Figure 21 : Formule chimique de l'acide iboténique (a), du muscimol (b) et de la muscarine (c) (Cheze et coll., 2005).....	46
Figure 22 : Fonctionnement des récepteurs glutamatergiques (Gielen, 2010).....	47
Figure 23 : Fonctionnement du récepteur GABA-A (Site internet 9).....	48
Figure 24 : Fresque de Tlaloc (Site internet 10).....	52
Figure 25 : Pierres champignons de la période Maya (Site internet 11).....	53
Figure 26 : Photographies de Borhegyi montrant deux chamanes avec à gauche un "autel champignon" et à droite un chamane dans un état de transe tenant deux champignons (Site internet 11).....	53
Figure 27 : Présentation des comprimés d'Indocybin (Site internet 12).....	59
Figure 28 : Scores du Beck Depression Inventory (Grob et coll., 2011).....	66
Figure 29 : Evaluation des effets de la psilocybine grâce aux différents tests mesurant l'anxiété et l'état psychologique, avant la prise, après la session 1, après la session 2 et au suivi de 6 mois (Griffiths et coll., 2016).....	67
Figure 30 : Score QIDS évaluant la sévérité moyenne de la dépression au fil du temps (Carhart-Harris et coll., 2016).....	70
Figure 31 : Trajectoires moyennes de MADRS et de BDI à chaque visite d'étude pour le traitement par psilocybine et par placebo (Von Rotz et coll., 2022).....	71
Figure 32 : Comparaison des différents scores Y-COBS en fonction des doses administrées (Moreno et coll., 2006).....	75
Figure 33 : Variation de la consommation d'alcool au long de l'étude (Bogenschutz et coll., 2015).....	78
Figure 34 : Expérimentation de LSD et de champignons hallucinogènes chez des adultes de 18 à 64 ans au cours de leurs vies en pourcentage (Baromètre santé 2014, 2017, ESCAPAD 2014, 2017, OFDT).....	96
Figure 35 : Capture d'écran du site internet Zamnesia proposant des kits de culture de champignons.....	99

ABRÉVIATIONS

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AUDIT-C : *Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption*
AUQ : *Alcohol Urge Questionnaire*
BDI : *Beck Depression Inventory*
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
CSA : *Controlled Substances Act*
DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux 5^{ème} édition
ECG : Electrocardiogramme
FDA : *US Food and Drug Administration*
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
HAM : Hamilton Anxiety Rating Scale
IN : Interneurone
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique
MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine
NMDA : N-méthyl-d-apartate
NPS : Nouveaux Produits de Synthèse
OFDT : Observatoire français des drogues et des tendances addictives
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
POMS : *Profile of Mood States*
PYR : Neurones Pyramidaux
QIDS : *Quick Inventory of Depressive Symptoms*
STAI : *State-Trait Anxiety Inventory*
THAL : Afférences thalamo-corticales
THC : Tetrahydrocannabinol
TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs
UV : Ultraviolet
Y-BOCS : *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*
5D-ASC : *5-Dimension Altered States of Consciousness Profile*
5-HT : 5-hydrotryptamine

1 INTRODUCTION

Au cours de l'Histoire, les substances psychédéliques ont été utilisées par de nombreuses sociétés et civilisations mais aussi par des scientifiques, des philosophes, des écrivains et des artistes, recherchant une spiritualité ou à des fins scientifiques, thérapeutiques ou artistiques.

Les champignons hallucinogènes permettent, grâce aux molécules qu'ils contiennent, d'interférer sur l'état physique et psychique, en altérant les perceptions sensorielles, modifiant la conscience et en suscitant des visions. Parmi ces champignons, les plus connus et couramment utilisés sont *Amanita muscaria* et ceux du genre *Psilocybe*.

Les peuples autochtones amérindiens ont souvent eu recours à différentes plantes et champignons du genre *Psilocybe*, tandis que l'espèce *Amanita muscaria* était retrouvée lors de rituels chamaniques en Sibérie.

Au XXème siècle, des travaux ont permis d'examiner, isoler et produire les différentes substances psychédéliques contenues dans ces champignons. La recherche dans ce domaine a rapidement pris fin en raison d'utilisations abusives et détournées ainsi que d'études menées de manière peu fiable.

Dans les années 2000, les autorisations pour la recherche ont repris, permettant d'obtenir des résultats prometteurs dans le traitement de diverses pathologies psychiatriques et neurologiques.

L'objectif de cette thèse est d'établir un état d'art concernant les usages anciens et contemporains d'*Amanita muscaria* et des espèces du genre *Psilocybe*, d'étudier les propriétés des molécules hallucinogènes qu'elles produisent afin de décrire leurs potentialités

thérapeutiques. La première partie portera sur la position taxonomique et les caractéristiques morphologiques des espèces étudiées.

Dans la seconde partie, nous présenterons les voies de biosynthèse, les propriétés pharmacologiques et les actions toxiques des molécules issues des espèces fongiques étudiées.

La troisième partie de ce travail dressera une synthèse des principales recherches thérapeutiques menées et des perspectives thérapeutiques des molécules produites par les espèces d'intérêt.

Enfin, la dernière partie sera consacrée aux usages récréatifs de ces espèces fongiques.

Les espèces étudiées dans cette thèse : *Amanita muscaria* et *Psilocybe spp* appartiennent au phylum des Basidiomycota.

2.1 Classification des Basidiomycota

Le phylum des Basidiomycota appartient au règne des Champignons et au sous-règne des Dikarya. Ce phylum est divisé en trois sous-phyla : les Agaricomycotina, les Pucciniomycotina et les Ustilaginomycotina (Figure 1). Les Basidiomycota comprennent 16 classes et 52 ordres qui regroupent environ 1600 genres et 30 000 espèces (McLaughlin D.J., 2009).

Amanita muscaria est un champignon appartenant à la division des Basidiomycètes, à l'ordre des Agaricales et à la famille des Amanitaceae.

Psilocybe spp appartiennent à la division des Basidiomycètes, à l'ordre des Agaricales et à la famille des Hymenogastraceae.

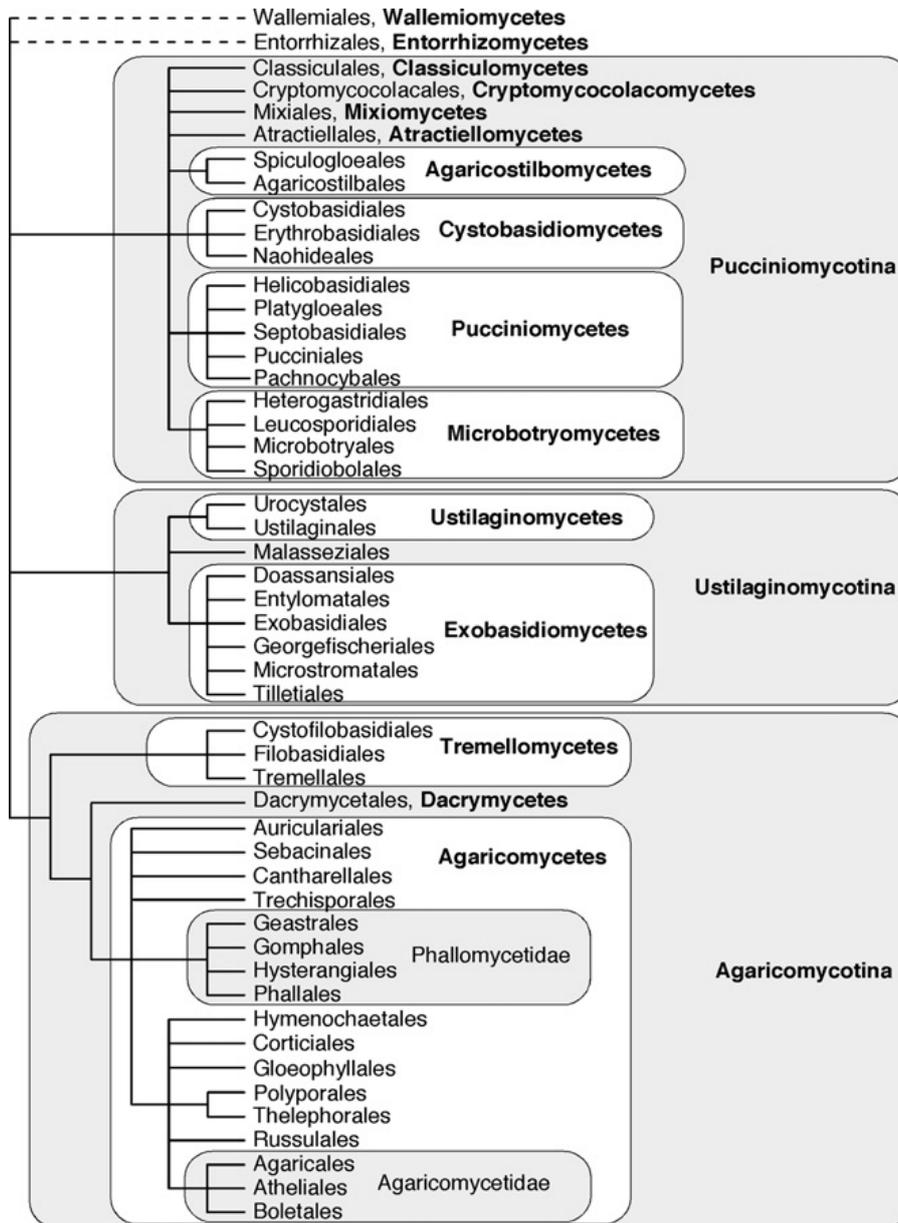


Figure 1 : Phylogénie des Basidiomycota (Hibbett et al., 2007).

2.2 Caractéristiques générales des Basidiomycota

Les Basidiomycota sont des Dikarya caractérisés par une phase dicaryotique prédominante dans leur cycle de développement et de reproduction, ce qui signifie qu'ils ont deux ensembles de chromosomes ($n + n$). De plus, ils ont la capacité à produire des basides (Figure 2) qui sont des cellules spécialisées de reproduction. Les basidiospores se développent au sommet de la baside et sont reliés à elle par de courts filaments appelés stérigmates. Quand la spore est mûre, elle est éjectée de la baside.

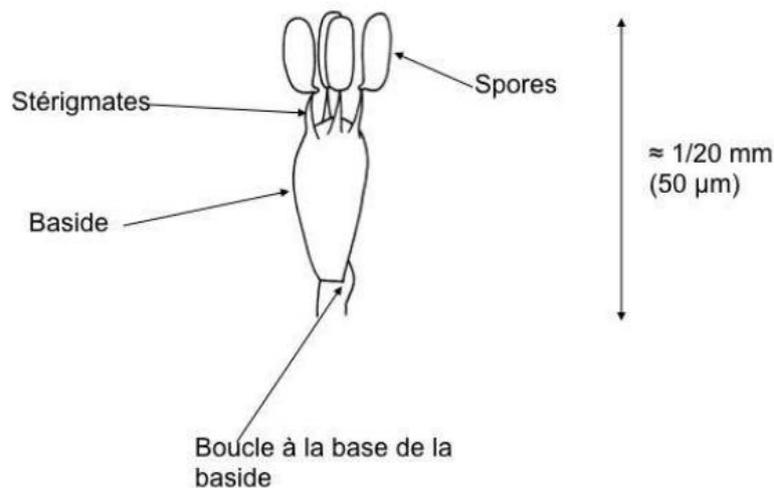


Figure 2 : Schéma d'une baside (Site internet 1).

Le cycle biologique des Basidiomycota (Figure 3) comprend une phase végétative (reproduction asexuée) où le mycélium se forme et une phase fructifère (reproduction sexuée), où le sporophore, l'organe de reproduction, se développe pour produire des spores.

La première étape du cycle commence par la germination d'une spore (n chromosomes) qui donne naissance à un mycélium primaire monocaryotique. La reproduction sexuée démarre par la plasmogamie au cours de laquelle les mycéliums vont fusionner leurs cytoplasmes.

Cette fusion n'est pas basée sur des caractéristiques sexuelles distinctes mais plutôt sur le concept d'hétérothallisme, qui assure l'incompatibilité entre deux mycéliums issus de la même

origine génétique. Les filaments mycéliens diffèrent entre eux au niveau d'une ou plusieurs paires de gènes, ce qui permet de maintenir la diversité génétique au sein de la population.

La reproduction sexuée se poursuit par la caryogamie qui correspond à la fusion des noyaux pour conduire à la formation des mycéliums diploïdes (cellules avec $2n$ chromosomes). Il se produit ensuite la méiose au cours de laquelle chaque cellule diploïde va se diviser pour donner naissance à des basidiospores produites par les basides. Les basidiospores germeront ensuite pour produire des mycéliums mono-caryotiques (Moore & Frazer, 2007).

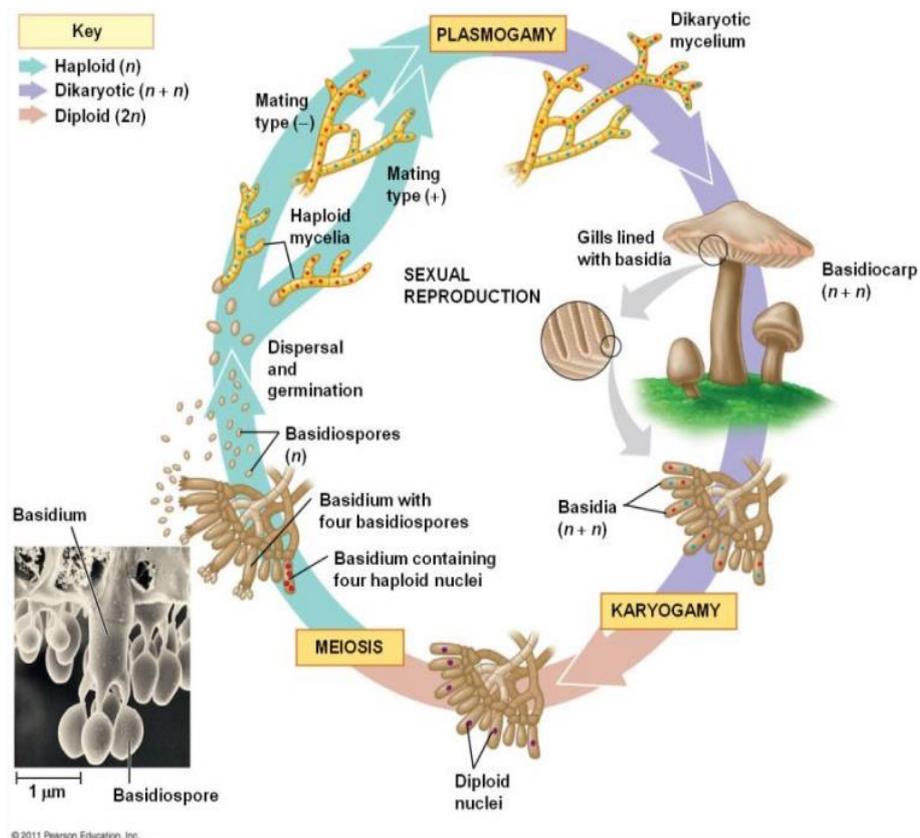


Figure 3 : Reproduction sexuée des Basidiomycètes (Campbell & Reece, 2005).

2.3 Caractéristiques morphologiques des espèces d'étude

2.3.1 *Amanita muscaria*



Figure 4 : *Amanita muscaria* (Pierre Roux).

Elle est aussi appelée Fausse oronge, Amanite tue-mouches ou Agaric tue-mouches. Ce terme fait référence à une tradition ancienne européenne qui consistait à tremper le champignon dans un bol de lait pour appâter et intoxiquer les mouches. *A. muscaria* possède des caractéristiques générales du genre *Amanita* notamment des lames libres, une sporée blanche et un pied portant un anneau se terminant par une volve.

Le chapeau de *A. muscaria* est de couleur rouge écarlate à rouge orangé pâle, couvert de flocons blancs labiles, souvent positionnés en cercles concentriques. Il mesure entre 4 à 20 centimètres. Il est d'abord globuleux puis devient convexe. La marge devient striée avec l'âge (Carboué, Q. ; Lopez, M., 2021).

Les lames sont de couleur blanc crème, libres, assez serrées avec des lamellules tronquées. Le pied est blanc floconneux à l'état jeune puis bulbeux avec une volve formant des bourrelets blancs ou des écailles au-dessus du bulbe dans sa forme mature. Il possède un anneau blanc membraneux ample, pendant en jupe et parfois crénelé au bord. Il mesure de 8 à 20 centimètres de haut pour un diamètre de 1 à 3 centimètres (Eyssartier et coll ., 2017).

La chair est blanche, possède une odeur faible et une saveur herbacée ou de noisette.

L'*Amanita muscaria* pousse de juillet à novembre sur un sol non calcaire. C'est un champignon ectomycorhizien c'est-à-dire qu'il développe une association symbiotique avec la racine d'une plante. Il est généralement associé aux arbres *Angiospermae*, tels que les feuillus *Betula spp.* (Bouleaux), *Castanea spp* (Châtaigniers), *Cistus spp* (Cistes) et *Quercus spp.* (Chênes) ainsi qu'aux conifères *Abies spp.* (Sapins), *Picea spp.* (Épicéas) et *Pinus spp.* (Pins) (Carboué, Q. ; Lopez, M., 2021).

2.3.2 Les *Psilocybes*

Les espèces du genre *Psilocybe* sont connues pour leur capacité à produire des composés psychoactifs. Il existe plus de 200 espèces fongiques répertoriées comme hallucinogènes et plus de la moitié appartiennent à ce genre (Heim et coll., 1958).

Les champignons du genre *Psilocybe* possèdent des caractères fondamentaux : ce sont de petites espèces grêles, avec une sporée brun violacé et graminicoles. Dans cette partie, nous décrirons les 6 espèces de *Psilocybes* les plus recherchées et connues.

2.3.2.1 *Psilocybe semilanceata*



Figure 5 : *Psilocybe semilanceata* (Pierre Roux).

Il est aussi appelé *Psilocybe lancéolé* ou chapeau de la liberté. Son chapeau est de forme conique, en cloche avec un mamelon, de 0,6 à 2 centimètres de diamètre et 1 à 2,5 centimètres de hauteur. Il est en forme de “bonnet de lutin”, couvert d’une pellicule gélatineuse séparable. Sa couleur est de jaune foncé à brun. Les lames sont adnées et étroites, grises puis brunes à arêtes blanchâtres. Le pied est mince et long et mesure jusqu’à 0,25 centimètres de haut. Sa couleur est crème pâle, brun à la base et bleuissant au froissement. Sa chair est mince, de couleur crème et ochracée roussâtre en bas du pied. Son odeur est faible et légèrement herbacée. Sa saveur est douce.

Psilocybe semilanceata se développe de septembre à novembre de façon solitaire ou grégaire, dans des zones humides comme les prés et pâturages de montagne. Il est généralement retrouvé dans des sols fertilisés par les bouses de vache ou mouton mais ne se développe pas directement sur le fumier (Eyssartier & Roux, 2017).

C’est une des espèces de *Psilocybe* les plus fréquentes en Europe, présente dans une majorité des pays du continent et la plus ramassée et consommée en France. Elle aussi retrouvée en Amérique du Nord et en Asie. Son ubiquité fait de cette espèce le champignon psychoactif le plus courant au monde (Guzmán et coll., 1998).

2.3.2.2 *Psilocybe mexicana*



Figure 6 : *Psilocybe mexicana* (Site internet 2).

Il est aussi appelé le petit narcotique. Son chapeau est conique en forme de clochette avec un mamelon au sommet, de couleur paille clair ou jaune verdâtre quand il est frais. Son diamètre varie entre 8 et 20 millimètres. Les lames sont adnées, grises à brun violet avec des bords blanchâtres. Son pied est long et grêle et mesure entre 20 et 80 millimètres. C'est un des plus petits champignons hallucinogènes. Sa chair bleuit au froissement. Son odeur et son goût sont farineux.

Psilocybe mexicana se développe de mai à octobre. Il pousse en petit groupe isolé essentiellement sur des sols calcaires le long des sentiers de haute montagne, entre 1350 et 1700 mètres d'altitude. Il est aussi retrouvé dans les champs et les prairies très humides et dans les forêts de chênes et de pins (Schulte et coll., 2005). Au Mexique, il s'agit du champignon hallucinogène le plus fréquent et le plus couramment utilisé lors des cérémonies chamaniques.

2.3.2.3 *Psilocybe cyanescens*



Figure 7 : *Psilocybe cyanescens* (Site internet 3).

Psilocybe cyanescens est aussi appelé bouchon ondulé ou psilocybe puissant. Il possède un chapeau caramel à brun châtaigne lorsqu'il est humide à légèrement jaunâtre quand il est séché. Il est fortement ondulé à bordures relevées et mesure entre 2 à 5 centimètres de diamètre. Les lames sont adnées, de couleur brun clair à violet foncé en fonction de la maturité du champignon, avec des bordures plus claires. Le pied est légèrement tordu à la base et peut mesurer de 4 à 8 centimètres de haut. L'odeur et le goût sont farineux (Schulte et coll., 2005). En termes de poids sec de champignon, c'est l'espèce de *Psilocybe* présentant la plus forte concentration en psilocybine et psilocine (Beug et coll., 1982).

Psilocybe cyanescens pousse principalement sur des déchets végétaux, des copeaux de bois et des sols riches en humus. C'est une espèce qui se développe à basse température (Stamets et coll., 2011). Elle pousse entre fin octobre et février, principalement aux Etats Unis, en Asie, en Europe occidentale et centrale (Guzmán et coll., 1998).

2.3.2.4 *Psilocybe cubensis*



Figure 8 : *Psilocybe cubensis* (Site internet 4).

Psilocybe cubensis a longtemps été considérée comme appartenant au genre *Stropharia* en raison de la présence de son anneau. Son chapeau est conique et en cloche, d'abord pointu puis devient convexe ou plat. Il est visqueux, son diamètre peut varier de 4 à 8 centimètres et de coloration jaune dorée puis devient brune à fauve chamois à blanchâtre sur les bords. Il est strié, avec un mamelon brun au sommet. Le pied est allongé, de 4 à 8 centimètres, strié lui aussi et de couleur blanche puis jaunâtre. Sa chair est blanche et possède un goût et une odeur farineuse.

Psilocybe cubensis est un champignon retrouvé majoritairement dans les régions subtropicales à tropicales. Il est généralement retrouvé proche de l'humus et de déchets organiques en décomposition. C'est le champignon le plus consommé aux Etats Unis de façon récréative (Schulte et coll., 2005).

2.3.2.5 *Psilocybe zapotecorum*



Figure 9 : *Psilocybe zapotecorum* (Site internet 5).

Psilocybe zapotecorum est aussi appelé “grand champignon saint” (Heim et coll., 1958). C’est le champignon le plus impressionnant du genre *Psilocybe* du fait de sa grande taille et de ses couleurs variées. Son chapeau mesure de 4 à 11 centimètres de diamètre et possède des bords irréguliers. Il possède un mamelon au sommet. Les couleurs du chapeau sont variables selon le climat et la luminosité mais il est souvent considéré comme multicolore.

Son pied est long, jusqu’à 18 centimètres, très irrégulier, sinueux, parfois presque enroulé. Sa texture est très fibreuse, avec des stries grossières et de couleur blanc ou crème farineux.

Sa chair est brun ocre, bleuit très rapidement et possède une odeur de farine et une saveur accrescente. Cette espèce est retrouvée principalement en Amérique du Sud et pousse seule ou en groupe sur des sols humides, recouverts de mousse ou de feuilles, à proximité des rivières ou des zones marécageuses.

2.3.2.6 *Psilocybe aztecorum*



Figure 10 : *Psilocybe aztecorum* (Site internet 6).

Psilocybe aztecorum est aussi appelée “petit champignon des eaux”. Il est le champignon favori des aztèques et n’est retrouvé qu’au Mexique. Son chapeau est de taille moyenne, de 2 à 4 centimètres de diamètre. Il est asymétrique et bombé, non mamelonné, de couleur ocre clair, un peu plus brun au sommet. Son pied mesure de 3 à 6 centimètres et il est grêle et creux. La plupart du temps, il a une apparence tordue et est de couleur blanc jaunâtre.

Sa chair est mince, blanche dans le chapeau, bleuisant dans le pied et a une odeur de farine.

Il pousse en groupe, dans des zones humides situées à une altitude élevée pouvant atteindre 4000 mètres. On le retrouve aussi dans des bois de pins dans les régions centrales du Mexique (Heim et coll., 1958).

3.1 Caractéristiques des molécules hallucinogènes

Les hallucinogènes, comme de nombreuses drogues, font partie de la famille chimique des alcaloïdes. Ils présentent au moins un atome d'azote (N) dans leur structure, lié à un système aromatique par deux atomes de carbone (Figure 11). Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés d'origine naturelle, possédant une structure hétérocyclique, présentant généralement des propriétés alcalines (basiques). Ils présentent une grande diversité de structure (Hofmann et coll., 2000).

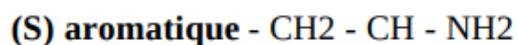


Figure 11 : Structure chimique des hallucinogènes (Sueur et coll., 1999).

Selon Richard Glennon, la classification chimique des hallucinogènes est répartie en deux grandes familles : les indolamines et les phénylalkylamines. Leur différence se situe au niveau du noyau aromatique (Glennon et coll., 2000).

Les indolamines possèdent un noyau indolique et regroupent :

- Les tryptamines,
 - Les N-substitués simples d'origine naturelle, ayant une grande flexibilité conformationnelle au niveau de leur structure squelettique, comme la N,N-Diméthyltryptamine ou DMT, la 5-Methoxy-DMT, la 4-phosphoryloxy-DMT ou psilocybine et la 4-hydroxy-DMT ou psilocine,
 - Les α -alkyltryptamine synthétiques.

- Les ergolines comme le diéthylamide de l'acide lysergique ou LSD,
- Les β -carbolines (harmine et harmaline).

La structure chimique des tryptamines dérive de l'acide aminé tryptophane. Un noyau indole est substitué sur le carbone en position 3 par un groupement éthylamine.

La décarboxylation de la fonction acide sur le carbone $C\beta$ transforme le tryptophane en tryptamine (Figure 12).

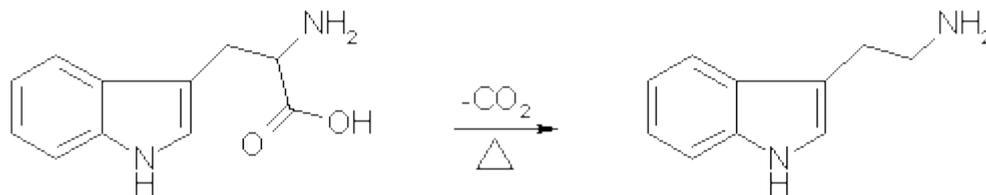


Figure 12 : Réaction de décarboxylation de la fonction acide du tryptophane (Site internet 7).

Les sept positions du système hétérocycle peuvent être modifiées chimiquement. Les tryptamines partagent une similarité structurelle avec la sérotonine, ce qui explique leur activité significative sur les récepteurs sérotoninergiques. Il convient de noter que de nombreuses tryptamines ont aussi une activité sur d'autres récepteurs.

Les phénylalkylamines possèdent un noyau benzénique et rassemblent :

- Les phényléthylamines comme la 3,4,5-triméthoxyphénéthylamine ou mescaline ou la 3,4-méthylènedioxyamphétamine ou MDMA,
- Les phénylisopropylamines, amphétamines hallucinogènes synthétiques.

La structure chimique de cette famille de composés provient de l'acide aminé phénylalanine. La phénylalanine subit une décarboxylation enzymatique produisant de la phényléthylamine (Figure 13). Cette dernière est une structure commune à plusieurs composés endogènes, notamment des neurotransmetteurs ou hormones.

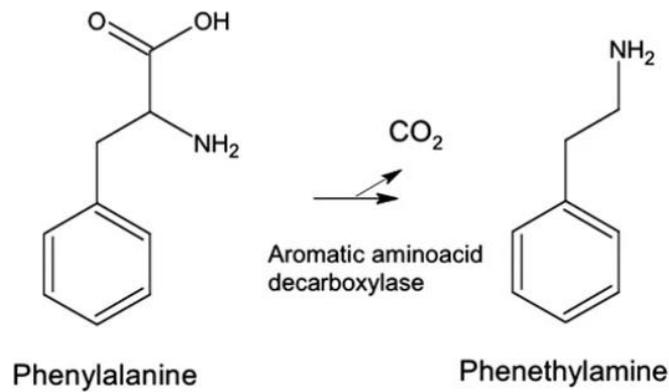


Figure 13 : Réaction de décarboxylation de la phénylalanine
(Tieman et coll., 2006).

A cela, il existe quelques cas particuliers dont font partie les alcaloïdes de *Amanita muscaria*, regroupés dans les esters divers d'origine naturelle (Sueur et coll., 1999).

3.2 Voie de biosynthèse des molécules hallucinogènes étudiées

3.2.1 Voie générale des métabolites des champignons

La figure 14 représente les voies générales de production de métabolites primaires et secondaires fongiques. Ces métabolites sont produits à partir des précurseurs issus des voies d'assimilation du glucose et de la production d'énergie : la glycolyse et le cycle de l'acide tricarboxylique.

Les métabolites primaires sont issus de deux voies générales :

- les acides nucléiques et les acides aminés aromatiques proviennent des monosaccharides assimilables par les champignons,
- les acides aminés non aromatiques et les acides organiques sont issus du cycle de l'acide tricarboxylique.

Les métabolites secondaires sont très variés. Les plus communs retrouvés chez des champignons appartiennent aux familles chimiques des alcaloïdes, des peptides non ribosomiques, des polycétides et des terpènes. Les terpènes sont synthétisés à partir du mévalonate, les polycétides ont pour origine le malonyl Coenzyme A, les alcaloïdes et les peptides non ribosomiques proviennent des acides aminés.

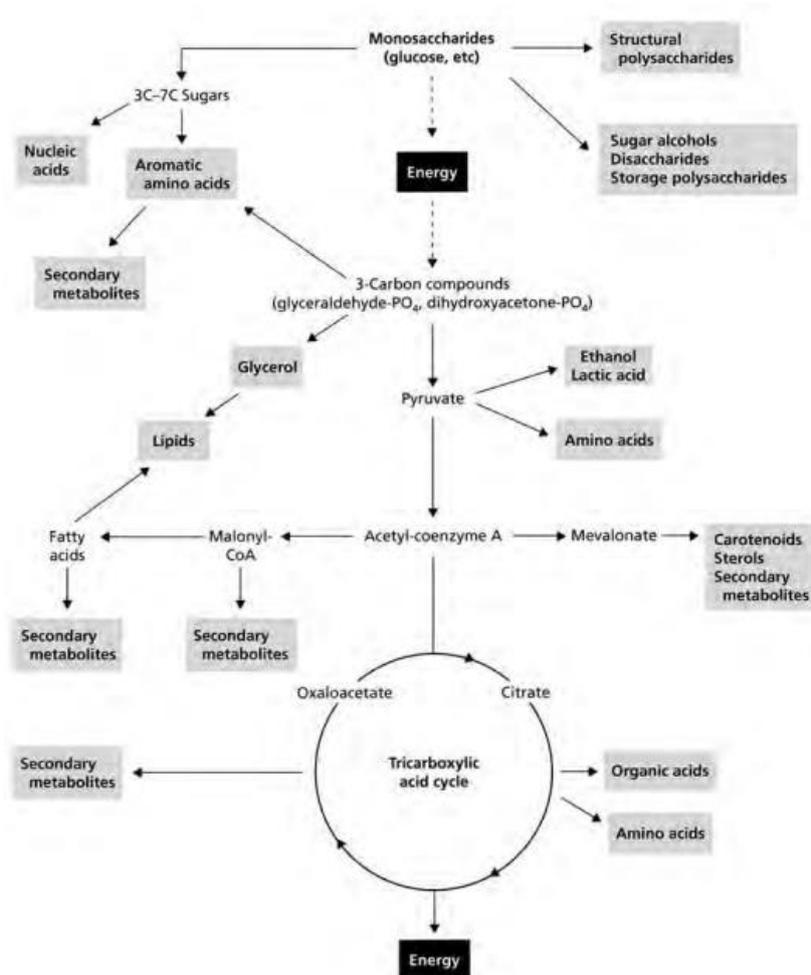


Figure 14 : Voies générales de production des métabolites primaires et secondaires fongiques (Hudson., 1991).

3.2.2 Psilocybine et psilocine

La psilocybine appartient à la famille des alcaloïdes tryptamine. Elle est synthétisée par quatre gènes, *PsiD*, *PsiK*, *PsiM*, *PsiH*, regroupés, qui codent pour des enzymes catalysant les réactions de conversion du tryptophane en psilocybine (Figure 15).

La biosynthèse de la psilocybine démarre à partir de la décarboxylation du tryptophane par l'enzyme *PsiD* pour former la tryptamine. Cette dernière est ensuite hydroxylée sur la position 4 du squelette indole par la monooxygénase du cytochrome P-450, *PsiH*, pour donner la 4-hydroxytryptamine. L'enzyme *PsiK* va ensuite phosphoryler le groupe hydroxyle de la 4-hydroxytryptamine pour donner la norbaecocystine. La méthylation répétée de l'amine par *PsiM*

donne ensuite la baeocystine puis la psilocybine. Une déphosphorylation spontanée de la psilocybine donnera de la psilocine et cette dernière pourra être re transformée en psilocybine par *PsiK* (Dinis-Oliveira et coll., 2017).

Les tryptamines baeocystine et norbaeocystine font partie des intermédiaires produits par la voie de biosynthèse de la psilocybine (Figure 15).

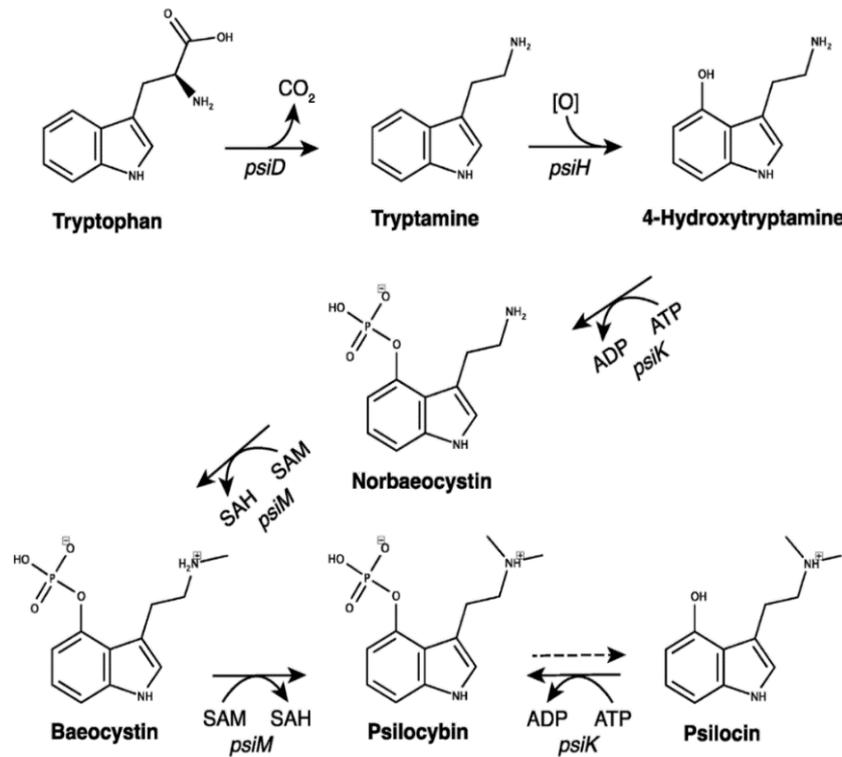


Figure 15 : Voie de biosynthèse enzymatique de la psilocybine et de la psilocine à partir du tryptophane, telle qu'élucidée et confirmée par des essais *in vitro* (Fricke et coll., 2017).

3.2.3 Muscimol et acide iboténique

L'acide iboténique est un alcaloïde dérivé du glutamate. Plusieurs enzymes sont impliquées dans la biosynthèse de l'acide iboténique et du muscimol. Seule l'IboH (hydroxylase) a une fonction avérée, les autres (IboA, IboG, IboC, IboF et IboD) sont hypothétiques. Deux voies possibles de biosynthèse ont été décrites (Figure 16).

La voie A débute par l'hydroxylation du glutamate par IboH pour donner du 3-hydroxyglutamate. IboA active ensuite l'acide carboxylique en position 5 pour introduire une liaison amide et former la 3-hydroxyglutamine. Puis, IboF entraîne une N-hydroxylation de l'amide de la 3-hydroxyglutamine, ce qui donnera la 3-hydroxyglutamine hydroxamate.

Dans la voie B, IboF hydroxyle un azote externe pour produire de l'acide hydroxamique dont la liaison N-O est ensuite introduite dans le dérivé 3-hydroxyglutamate.

Les deux voies se rejoignent à la formation de l'acide tricholomique, oxydé ensuite par le cytochrome P450 IboC en acide iboténique. Ce dernier sera ensuite décarboxylé par IboD en muscimol. La première et la dernière étape de la biosynthèse ont été confirmées ; en revanche, l'ordre des réactions intermédiaires n'est pas encore établi. Toutefois, les résultats de l'étude confirment que les gènes *Ibo* sont responsables de la production d'acide iboténique chez trois espèces d'*Amanita*.

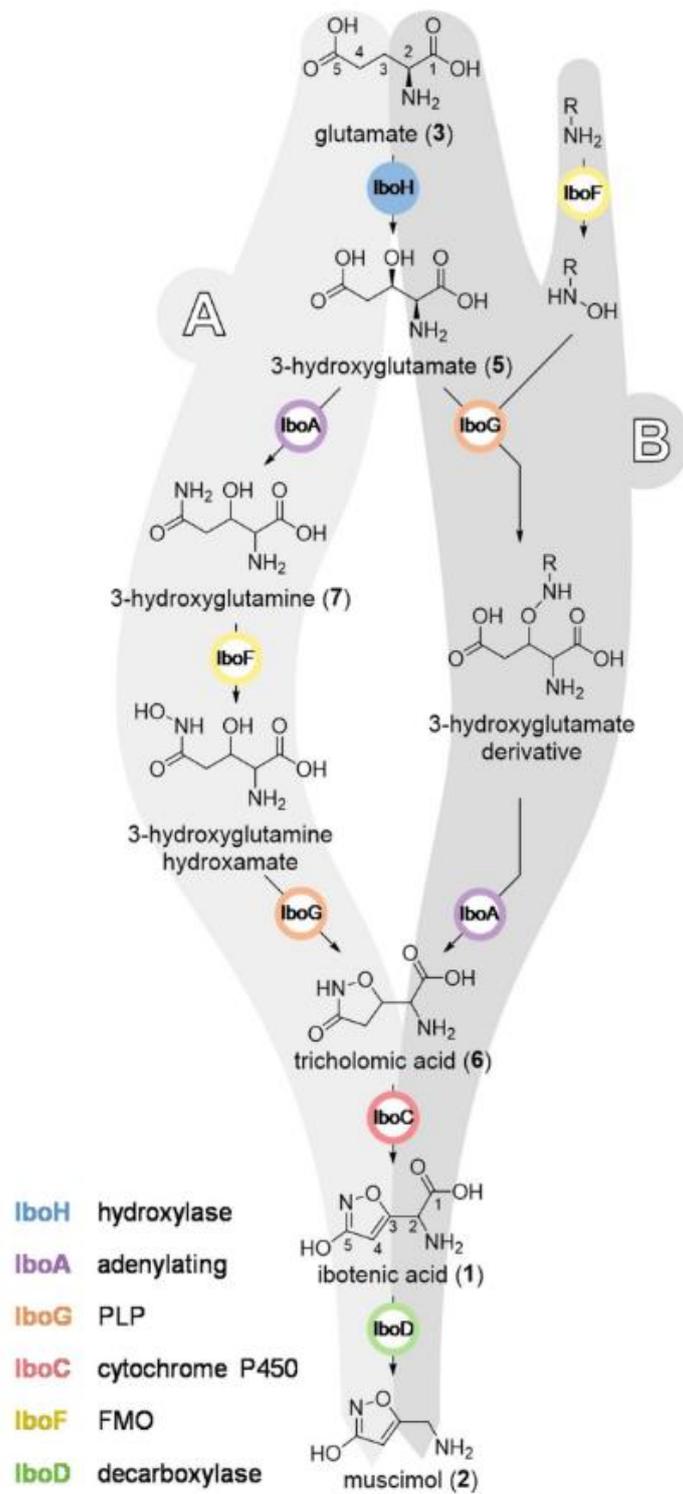


Figure 16 : Voies alternatives proposées pour la biosynthèse de l'acide iboténique et du muscimol (Obermaier & Müller, 2020).

3.3 Mycotoxicologie

3.3.1 Psilocybine et psilocine

Albert Hofmann et Roger Heim (1958) ont découvert et isolé la psilocybine et la psilocine dans le champignon *Psilocybe mexicana*. Depuis, ces substances ont été trouvées dans plusieurs genres de champignons, comme le genre *Panaeolus* ou *Inocybe*.

3.3.1.1 Caractère physico chimique

A. La psilocybine et psilocine

La psilocybine (Figure 17) est aussi connue sous le nom de 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine. Sa formule chimique est C₁₂H₁₇N₂O₄P. La psilocybine est une prodrogue, elle sera convertie en psilocine qui est la forme active. Elle possède une masse molaire de 294,3 g/mol et un point de fusion compris entre 185°C et 195°C. Son spectre UV révèle des maximums d'absorption dans le méthanol, à des longueurs d'onde de 222 nm, 267 nm, 280 nm et 290 nm. Elle est soluble dans l'eau, le méthanol, les acides et les bases diluées, mais insoluble dans les solvants organiques et hydrophobes.

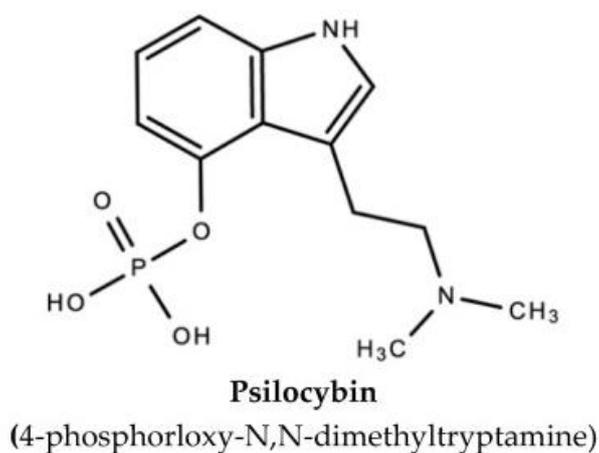


Figure 17 : Formule chimique de la psilocybine (Lowe et coll., 2021).

La psilocine (Figure 18) est aussi connue sous le nom de 4-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine. Sa formule chimique est C₁₂H₁₆N₂O. Elle possède une masse molaire de 204,3 g/mol et son point de fusion se situe entre 173 et 176 °C. Son spectre UV révèle des maximums d'absorption dans le méthanol, à des longueurs d'onde de 222, 283 et 293 nm. Elle est soluble dans les solvants organiques hydrophobes tels que le chloroforme, l'acétone, le benzène et l'éther de pétrole, mais elle est insoluble dans l'eau et les solvants aqueux.



Figure 18 : Formule chimique de la psilocine (Lowe et coll., 2021).

B. La baeocystine et la norbaeocystine

Des études menées sur les molécules psychoactives extraites d'espèces fongiques du genre *Psilocybe* ont révélé l'importance de la baeocystine comme molécule active (Courtecuisse et coll., 2004). Lors de ces études, des individus ont consommé deux espèces de *Psilocybes* et les effets ont été comparés. Une des espèces montrait un effet psychoactif plus important alors que les concentrations en psilocybine et en psilocine étaient presque identiques entre les deux espèces. Il a été suggéré qu'un autre composé serait à l'origine de cet effet psychoactif plus prononcé.

Après analyse des extraits secs des deux champignons, la présence de la baeocystine a été mise en évidence chez l'espèce à effet psychoactif plus prononcé. Cette molécule a été isolée puis

testée. Une dose de 4 mg de baeocystine entraîne de légères hallucinations chez les sujets, tandis qu'une dose plus élevée d'environ 10 mg conduit à des effets hallucinogènes considérables et proches de ceux provoqués par la psilocybine.

La baeocystine (Figure 19) est le produit de déméthylation de la psilocybine. Ses propriétés physico-chimiques sont presque identiques à cette dernière. Sa masse molaire est de 210,22 g/mol et son point de fusion est compris entre 245 et 253 °C. Son spectre UV présente des maximums d'absorption similaires à ceux de la psilocybine, situés à 219, 266, 280 et 288 nm. Elle est également soluble dans les solvants aqueux.

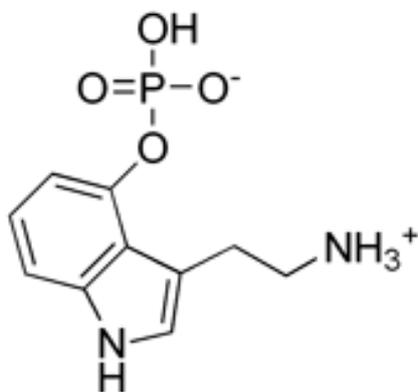


Figure 19 : Formule chimique de la baeocystine (Site internet 8).

La norbaeocystine est le dérivé déméthylé de la baeocystine. Il existe peu de données sur cette molécule et les connaissances sur ses propriétés psychoactives sont très limitées.

3.3.1.2 Mécanisme d'action et de toxicité

C. Pharmacocinétique

Lors d'une prise orale de champignons contenant de la psilocybine, l'absorption se fait par le jéjunum et le côlon. Une fois absorbée, la psilocybine est rapidement déphosphorylée en psilocine par les phosphatases alcalines et les estérases non spécifiques, dans l'intestin, les reins et probablement dans le sang. Cette dernière est l'agent pharmacologiquement actif et responsable des différents effets.

Après l'administration orale, la psilocine est retrouvée dans le plasma sanguin en 20 à 40 minutes. La concentration maximale de la psilocine est atteinte entre 80 et 105 minutes après ingestion du champignon. La psilocine est ensuite distribuée dans tous les tissus, y compris dans le cerveau où elle exerce ses effets psychoactifs.

La psilocine subit ensuite une glucuroconjugaison hépatique pour produire la psilocine O-glucuronide. Les formes non modifiées et conjuguées de la psilocine (90 à 97 %) et de la psilocybine (3 à 10 %) peuvent être détectées dans l'urine humaine. La demi-vie d'élimination de la psilocine est de 50 minutes et sa constante d'élimination de 0,307/h.

La majorité de la substance est éliminée du corps par voie rénale (65%). Le dérivé glucuroconjugué de la psilocine prédomine dans l'urine mais n'est pas systématiquement détecté. Le reste sera éliminé par le foie et l'intestin (15-20 %) dans les 3 heures suivant l'administration orale. La psilocine et ses métabolites sont totalement éliminés par le corps en 24 heures (Brown et coll., 2017).

Les hallucinations apparaissent après l'ingestion de 5 à 15 grammes de champignons, correspondant à 10 à 20 carpophores secs en fonction des espèces (Courtecuisse et coll., 2004).

D. Neurobiologie

Après ingestion du champignon, la psilocybine est transformée dans l'organisme en psilocine qui est un agoniste de plusieurs récepteurs à la sérotonine, en particulier les récepteurs 5-HT_{2A} (5HT_{2A}-R). Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G qui, lors de leur activation, provoquent une augmentation de l'excitation des cellules hôtes par la voie de signalisation protéine G_q/Phospholipase C (avec la libération du Ca²⁺ induite par l'IP₃ à partir des réserves intracellulaires) (Figure 20).

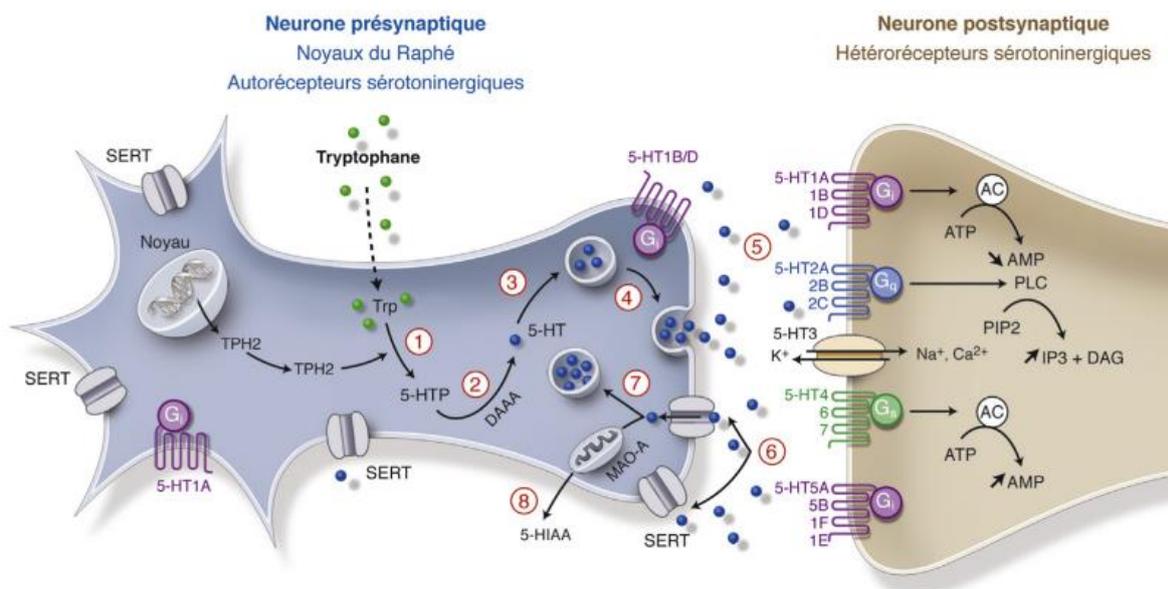


Figure 20 : Représentation schématique de la synapse sérotoninergique (David & Gardier., 2016).

L'action toxique de la psilocybine serait principalement liée à sa capacité de se fixer sur les récepteurs 5HT-2A. Ces récepteurs sont fortement exprimés dans le cortex préfrontal (Carhart-Harris & Nutt., 2017). Ils sont présents à la fois sur les interneurons (IN) Gabaergiques, sur les neurones pyramidaux (PYR) glutamatergiques et sur les afférences thalamo-corticales glutamatergiques (THAL). L'action de la psilocine sur ces récepteurs 5-HT_{2A} augmente les activités excitatrices des neurones PYR et des afférences thalamo-corticales, entraînant une forte augmentation de la libération du glutamate dans le cortex préfrontal. Cette augmentation

des activités neuronales entraîne d'une part une modification du traitement des informations dans le cerveau. D'autre part, elle entraîne aussi une modification du traitement des informations provenant du reste du corps et de l'environnement. Ainsi, l'effet hallucinogène ressenti par les sujets suite à l'administration de la psilocybine, se traduisant par l'inondation sensorielle et l'altération de la perception, serait lié à l'augmentation des activités neuronales excitatrices dans le cerveau.

En revanche, il est également à noter que la psilocine peut provoquer la libération du GABA (neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central) à partir des interneurones Gabaergiques. Cette libération du GABA inhibe les neurones PYR ; ce qui pourrait contrecarrer tous les effets excitateurs neuronaux. L'effet excitateur de la psilocine semble prévaloir sur l'effet inhibiteur puisque tous les consommateurs éprouvent des effets hallucinogènes.

Les mécanismes expliquant les effets psychédéliques suite à la consommation des *Psilocybes* reposent pour le moment sur des hypothèses. Des études réalisées sur le cerveau humain et chez le rat sont en cours pour mieux comprendre et affiner les mécanismes sous-jacents.

Globalement, les études récentes réalisées chez l'humain par IRM et par modélisation causale dynamique (qui permet de voir la connectivité cérébrale entre des populations neuronales distantes) ont montré des connectivités différentielles (augmentation et diminution des connexions) entre le thalamus et certaines zones du cerveau en particulier les régions sensorielles ou les régions corticales cérébrales (Kraehenmann et coll., 2016).

Le thalamus semble envoyer plus d'informations à des zones spécifiques du cortex, en particulier celles responsables de traiter les informations sensorielles et moins d'informations vers le cortex préfrontal, qui intègre les informations. Plus précisément, on observe une différenciation entre le réseau cérébral sensoriel qui reste fortement connecté au reste du cerveau, alors que les régions associatives supposées intégrer les informations sensorielles sont

peu connectées sous l'influence des psychédéliques. D'autres études, basées sur les approches biochimiques, ont suggéré que la phosphorylation de la serine en position 280 de la protéine kinase C couplée au récepteur 5HT2A diminuerait la désensibilisation de ce récepteur et faciliterait sa re-sensibilisation, potentialisant ainsi fortement l'effet de la psilocybine (López-Giménez & González-Maeso., 2017).

3.3.1.3 Effets ressentis

Les effets ressentis après la prise de champignons contenant de la psilocybine sont variables entre les individus et dépendent de la dose prise, de la réaction et de la sensibilité individuelle à la psilocybine, des expériences et du contexte de prise (Demanget et coll., 2013).

Les conséquences cliniques se divisent en trois catégories : physiques, sensorielles et émotionnelles. Les signes et symptômes se manifestent généralement 20 à 30 minutes après l'ingestion et disparaissent complètement dans les 12 heures suivantes.

Les effets physiques sont les premiers à se manifester. On observe généralement, une augmentation de la fréquence cardiaque, des changements de pression artérielle (hausse ou baisse), une dilatation des pupilles, une piloérection, une légère élévation de la température corporelle, une congestion faciale, des nausées, une sécheresse de la bouche, une augmentation de la diurèse et une asthénie et une somnolence qui peuvent persister jusqu'à 24 heures supplémentaires. Il peut également y avoir une élévation des transaminases. Des symptômes physiques prononcés tels que des maux d'estomac sévères, des vomissements persistants ou des diarrhées ont été également rapportés (Lowe et coll., 2021).

Les effets sensoriels et émotionnels dépendent de plusieurs facteurs, notamment la dose ingérée, l'état psychologique du sujet et sa préparation aux effets. Les réflexes ostéotendineux sont souvent exagérés et l'équilibre et la coordination motrice sont affectés. Les changements

d'humeur peuvent être euphoriques ou dysphoriques, avec des phases dépressives alternant avec des phases d'euphorie.

Les hallucinations signalées sont généralement visuelles et très élaborées, telles que des phosphènes, des kaléidoscopes et des mosaïques. Elles peuvent aussi se manifester sous forme de distorsions auditives, tactiles, gustatives ou olfactives. La perception des couleurs, du temps et de l'espace est perturbée et des phénomènes de synesthésie, où les couleurs semblent avoir une odeur, sont souvent rapportées (Courtecuisse et coll., 2004). Des sensations de transformation corporelle peuvent aussi survenir (mains qui deviennent rondes, tête qui grossit). Dans la plupart des cas, lorsque ces phénomènes apparaissent, le sujet n'est pas en mesure de percevoir leur nature et ne peut les définir que rétrospectivement.

Parfois, les altérations sensorielles peuvent être associées à de l'agitation, de l'anxiété, une perte de coordination, une modification de la perception du temps, des distances ou de la réalité voire une dépersonnalisation. Ces effets sont qualifiés de « bad trip » et peuvent être responsables de réactions de panique ou d'états proches de la psychose.

3.3.1.4 Antidote et prise en charge

L'intoxication aux *Psilocybes* est responsable d'un syndrome appelé narcotinique ou psilocybien. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour traiter les symptômes de l'empoisonnement aux champignons du genre *Psilocybe*. Le traitement est purement symptomatique : repos, calme et présence d'une personne capable de rassurer le consommateur. En cas de forts symptômes d'anxiété, l'administration de benzodiazépines à courte durée d'action peut être envisagée. La conduite à tenir est dépendante de l'intensité des symptômes (Johnson et coll., 2008).

3.3.2 Muscimol et Acide iboténique

L'amanite tue-mouches contient plusieurs composés, notamment le muscimol, l'acide iboténique et la muscarine. Ces composés possèdent chacun des activités biologiques distinctes. La combinaison de ces composés peut engendrer une variété de symptômes, en fonction de la quantité ingérée, des proportions relatives des différents composants dans le champignon et de l'état de santé général du consommateur.

3.3.2.1 Caractère physico-chimique

L'acide iboténique (Figure 21a) est un agoniste du glutamate. Sa formule brute est le $C_5H_6N_2O_4$. Sa masse molaire est d'environ 158 g/mol. Il possède une température de fusion d'environ 152 °C dans le méthanol.

Le muscimol (Figure 21b) est le précurseur direct de la muscarine après décarboxylation. Il est aussi appelé 3-hydroxy-5-aminométhyl-isoxazole et c'est un agoniste du GABA. Sa formule brute est le $C_4H_6N_2O_2$. Sa masse molaire est d'environ 114 g/mol. Sa température de fusion se situe entre 172 et 174 °C et il est très soluble dans l'eau.

La muscarine (Figure 21c) est un alcaloïde toxique et un agoniste du récepteur muscarinique. Sa formule brute est le $C_9H_{21}NO_2$. Sa masse molaire est d'environ 174,26 g/mol. Elle possède de nombreuses similitudes avec la structure de l'acétylcholine, expliquant ses propriétés parasymphomimétiques.

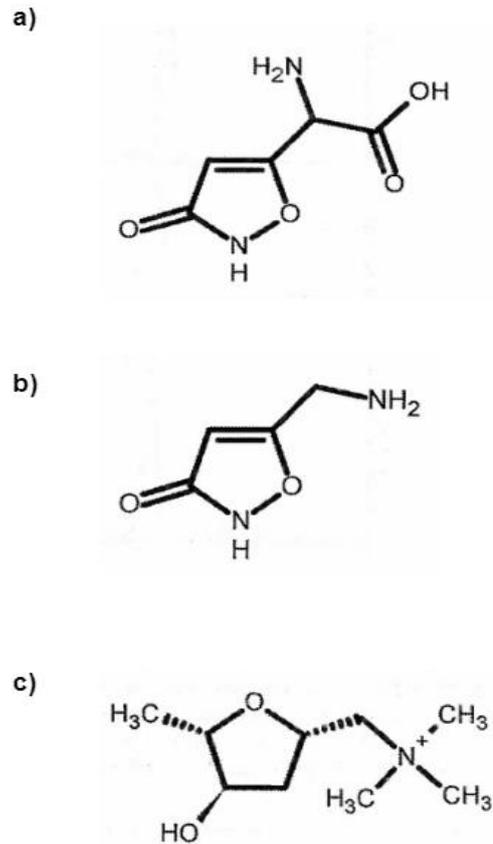


Figure 21 : Formule chimique de l'acide iboténique (a), du muscimol (b) et de la muscarine (c) (Cheze et coll., 2005).

3.3.2.2 Mécanisme d'action et de toxicité

La muscarine est peu présente dans l'*Amanita muscaria* et n'intervient pas dans les mécanismes de toxicité hallucinogène. Elle ne sera pas prise en compte dans le reste de ce travail.

Après ingestion du champignon, l'acide iboténique et le muscimol sont rapidement absorbés par le système digestif. Dans le tractus gastro intestinal, l'acide iboténique est partiellement métabolisé en muscimol grâce à une décarboxylation acide via la glutamate décarboxylase.

Une partie des deux substances est ensuite transportée vers le cerveau et franchit la barrière hémato-encéphalique en utilisant un système de transport actif. L'autre se répartit dans l'organisme via la circulation systémique, sans être métabolisée. Les deux substances sont excrétées par les reins, ce qui permet de les détecter dans l'urine quelques heures après

l'ingestion de champignons. L'acide iboténique et le muscimol ont une action principalement sur le système nerveux central où ils agissent comme des agonistes de neurotransmetteurs naturels.

L'acide iboténique agit comme un agoniste des récepteurs N-méthyl-d-aspartate (NMDA) du glutamate. Ce sont des récepteurs ionotropiques qui contiennent un canal ionique perméable aux cations (Figure 22) et qui sont responsables de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le cerveau. Lors de leur activation, *via* la fixation du glutamate ou de l'acide iboténique, il se produit un flux ionique à travers la membrane plasmique des neurones post synaptiques provoquant sa dépolarisation et le déclenchement d'un potentiel d'action excitateur (Gielen, 2010).

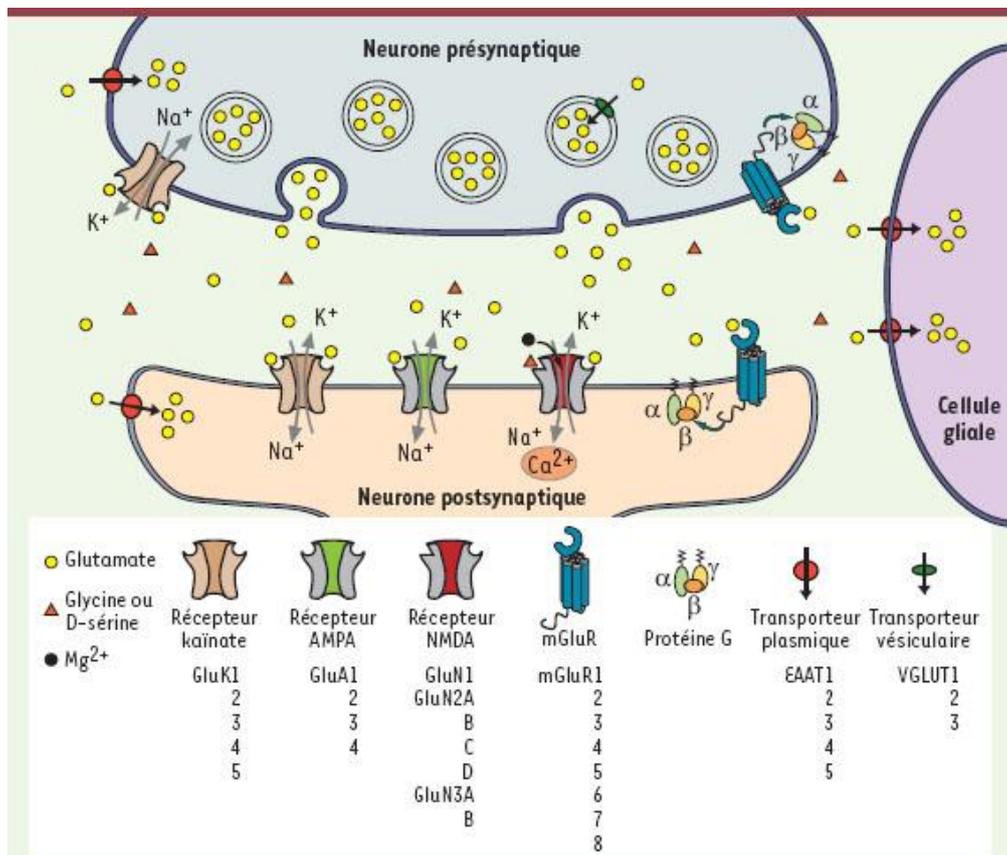


Figure 22 : Fonctionnement des récepteurs glutamatergiques (Gielen, 2010).

Le muscimol agit comme un agoniste des récepteurs GABA-A et GABA-C (Figure 23) principalement situés dans le cortex cérébral, le noyau thalamique et le cervelet. Ces récepteurs sont responsables de la transmission synaptique inhibitrice dans le cerveau.

Ce sont des récepteurs-canaux majoritairement postsynaptiques, composés de cinq sous-unités glycoprotéiques organisées autour d'un pore central. Lorsque le GABA ou le muscimol s'y fixe, le récepteur change légèrement de conformation permettant à des ions chlores de traverser le canal central, entraînant une hyperpolarisation cellulaire et diminution du potentiel d'action (Johnston, 2014).

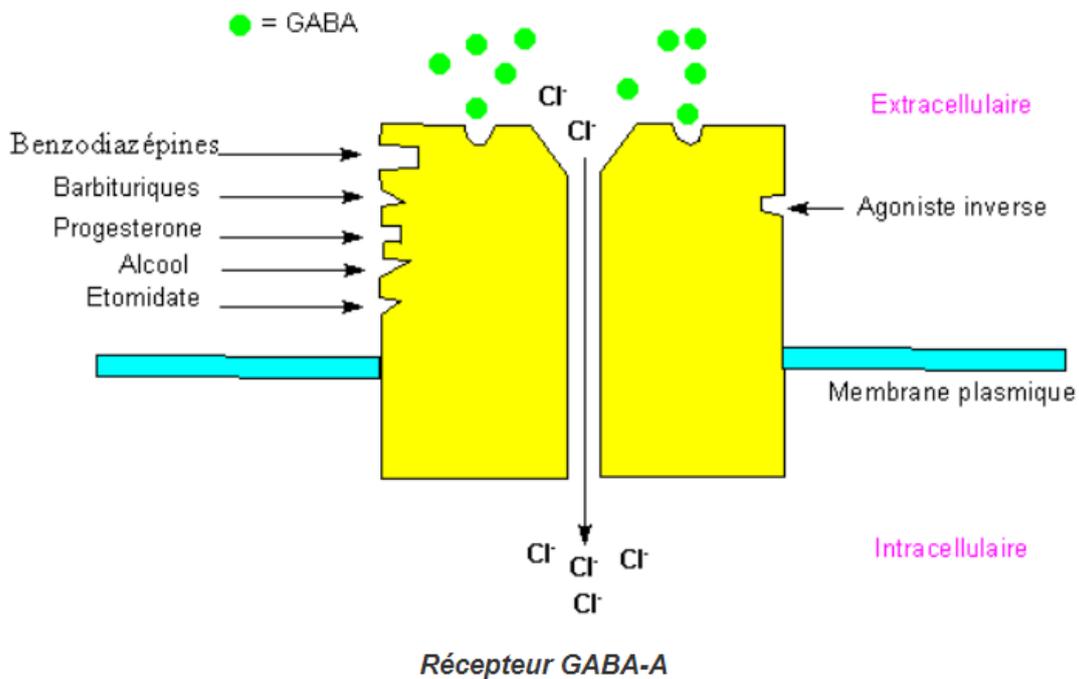


Figure 23 : Fonctionnement du récepteur GABA-A (Site internet 9).

Le muscimol, en prenant la place du GABA, modifie les messages nerveux électriques en inhibant la transmission neuronale. Ce changement électrique peut être responsable d'une altération de la perception, de la pensée et de l'émotion.

Pour obtenir des effets psychoactifs, il faut environ 15 à 20 mg de muscimol. Il représente la plus grande partie des effets et sa dose psychoactive est 10 fois inférieure à celle de l'acide iboténique.

Une *Amanita muscaria* pesant 50 à 70 g de poids peut contenir environ 6 mg de muscimol et jusqu'à 70 mg d'acide iboténique, ce qui est suffisant pour provoquer des effets psychoactifs chez un adulte humain (Stebelska, 2013).

3.3.2.3 Effets ressentis

Le muscimol est responsable de la plupart des symptômes cliniques associés à l'ingestion d'*Amanita muscaria*. Il est responsable de la majorité des effets psychotropes car sa dose psychoactive est environ 10 fois supérieure à celle de l'acide iboténique (Carboué et coll., 2021). Les effets varient en fonction des quantités ingérées, des quantités relatives de composés dans le champignon et de la condition physique du consommateur (Carboué et coll., 2021).

Ces symptômes commencent 30 minutes à 2 heures après l'ingestion et peuvent durer de 8 à 24 heures. Les premiers effets impliquent généralement des troubles digestifs. L'action antispasmodique du tube digestif et des voies biliaires et urinaires provoque un ralentissement de la vidange gastrique. On observe aussi un ralentissement des sécrétions gastriques, salivaires, lacrymales et sudorales. Des nausées, vomissements et diarrhées peuvent survenir mais ne sont pas systématiques. Des crampes, tremblements, une ataxie et une incoordination dans les mouvements peuvent ensuite survenir.

Au bout d'une heure, on observe une altération de l'état mental caractérisée par une confusion avec agitation, une baisse des sens, des vertiges, une ataxie, une désorientation et une

dépersonnalisation. Des signes psychiques comme le délire, des hallucinations sous forme de distorsions visuelles et auditives ou des spasmes musculaires peuvent apparaître.

Enfin, les derniers symptômes sont souvent une léthargie suivie d'une somnolence.

Une variation de la fréquence cardiaque et de la tension sont également possibles. La dépression respiratoire et la bronchorrhée sont rares. Dans les cas d'intoxication sévère, un coma et la mort peuvent parfois survenir.

Il a aussi été décrit que la consommation d'*Amanita muscaria* peut produire un état d'ébriété proche de celui obtenu avec l'alcool. Adam Kamienski Dluzyk, prisonnier de guerre en Sibérie décrit en 1658 « certains indigènes mangeaient régulièrement ce champignon et devenaient plus ivres que s'ils avaient bu de la vodka. Pour eux il s'agit du meilleur des banquets. » (Chavot, 2005).

3.3.2.4 Antidote et prise en charge

L'intoxication à l'*Amanita muscaria* provoque un syndrome appelé panthérinien ou anticholinergique ; syndrome provoqué également par deux autres espèces d'Amanites : *A. pantherina* et *A. junquilla*. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour traiter les symptômes de l'empoisonnement aux champignons *Amanita muscaria*. L'utilisation d'atropine et de physostigmine est déconseillée. La conduite à tenir est dépendante de l'intensité des symptômes (Trueb, 2013).

En cas d'ingestion, il est recommandé de se rendre à l'hôpital pour une prise en charge immédiate. Le traitement symptomatique consiste en une rééquilibration hydroélectrique consécutive aux troubles digestifs. Le Vidal toxin recommande le respect des vomissements.

L'utilisation de charbon actif et un lavage gastrique peuvent être prescrits bien que ce dernier soit controversé.

Un traitement symptomatique peut aussi être administré avec des psychotropes sédatifs pour calmer l'agitation, les convulsions et l'hyperactivité musculaire. Des benzodiazépines peuvent être administrées. Selon les recommandations du Centre Antipoison de Toulouse, on utilise pour l'adulte, le diazépam en injection intraveineuse à raison de 10 à 20 mg. Chez l'enfant, le dosage se situe entre 0,2 à 0,5 mg/kg.

Les patients agités ou en délire peuvent nécessiter une contention et/ou une sédation traitée efficacement par diazépam, phénobarbital ou phénytoïne. L'utilisation d'halopéridol est recommandée en cas d'épisodes de délire trop important.

Une surveillance attentive sera nécessaire car ces médicaments peuvent aggraver une potentielle dépression respiratoire. De plus, il faudra être attentif quant à l'utilisation du diazépam dans cette situation. Des études chez l'animal suggèrent une potentialisation des effets du muscimol en cas d'administration conjointe avec le diazépam (Benjamin, 1992).

En cas de coma ou d'absence de réflexes de protection, une intubation et une ventilation peuvent être nécessaires. Il est également important de surveiller l'ECG et les équilibres hydriques et électrolytiques (Rampolli et coll., 2021).

L'identification rapide et correcte du champignon est impérative pour évaluer les risques et prendre en charge au mieux le consommateur. Les manifestations cliniques de l'empoisonnement à *Amanita muscaria* sont variables mais la mortalité est dépendante de la quantité de champignons ingérée et de la prise en charge. Par exemple, un retard de lavage gastrique peut augmenter le temps d'absorption et par conséquent augmenter la quantité de poison absorbé (Trueb, 2013).

4.1 Usages anciens, traditions et chamanisme

4.1.1 Usages anciens des champignons hallucinogènes

L'utilisation des champignons hallucinogènes remonte à la Préhistoire, comme en témoignent les peintures rupestres et les pétroglyphes découverts dans la plaine du Tassili, au Sahara algérien. Ces représentations datent de 7000 à 4500 avant notre ère et présentent des champignons ayant des caractéristiques similaires à celles des Psilocybes.

D'autres cultures anciennes ont également utilisé les champignons hallucinogènes comme l'attestent les découvertes archéologiques en Amérique centrale et du Sud. Dans la civilisation Maya, des représentations de champignons hallucinogènes ont été découvertes dans des sculptures, des fresques et des poteries (Figure 24).



Figure 24 : Fresque de Tlaloc (Site internet 10).

Des pectoraux en or appelés “pectoraux de Darien” ont été découverts en Colombie et représentent des personnages portant des coiffes ceintes de champignons présentant les caractéristiques des Psilocybes.

Au Mexique, on retrouve le plus d’objets certifiant une utilisation ancienne de champignons hallucinogènes. Des poteries représentant des chamanes avec des champignons ayant les caractéristiques des psilocybes ou des pierres sculptées représentant des figures surmontées d’un champignon ont été découvertes lors de fouilles et datent de 1000 avant notre ère (Figures 25 et 26).



Figure 26 : Photographies de Borhegi montrant deux chamanes avec à gauche un “autel champignon” et à droite un chamane dans un état de transe tenant deux champignons (Site internet 11).



Figure 25 : Pierres champignons de la période Maya (Site internet 11).

En Europe, les champignons hallucinogènes ont été utilisés dès le Moyen Âge, comme en témoignent les peintures murales et les sculptures. Plusieurs églises romanes en France, telles que l'abbaye de Saint-Savin-sur-Gartempe, l'église Saint-Martin de Vic et la chapelle Saint-Gilles de Montoire-sur-le-Loir, présentent des peintures murales datant du XII^{ème} siècle représentant des arbres-champignons. Le chapiteau représentant David et Goliath de la basilique Sainte-Madeleine à Vézelay comporte également des champignons. Selon certains chercheurs, ces représentations présenteraient les caractéristiques de champignons hallucinogènes de type *Psilocybe*.

L'utilisation de champignons hallucinogènes a également été documentée en Chine et au Japon dès l'Antiquité. En Chine, la plus ancienne mention date du III^{ème} siècle de notre ère et est due à l'écrivain chinois Zhang Hua dans son recueil de contes Bowuzhi. Au Japon, on trouve des mentions de champignons hallucinogènes dès le XI^{ème} siècle dans le Konjaku Monogatarishū, un recueil de contes du passé.

Dans l'ensemble, l'utilisation de champignons hallucinogènes a été largement répandue dans de nombreuses cultures et régions du monde depuis la Préhistoire. Les raisons de leur utilisation varient selon les cultures et peuvent inclure des pratiques religieuses, des rituels chamaniques, des célébrations et des fêtes ainsi que des utilisations thérapeutiques.

4.1.2 Tradition et chamanisme

Le chamanisme est considéré comme le mode de croyance le plus ancien reliant l'humanité à l'environnement qui l'entoure. Cette croyance ancestrale se centre autour d'un individu nommé chamane, détenant un savoir ésotérique et responsable de la conduite de diverses cérémonies rituelles axées sur des thèmes comme la chasse, la guérison, la mort ou la fertilité. Les domaines d'intervention du chamane peuvent être de l'ordre social, religieux ou médical.

Afin d'assurer l'intégrité et la perpétuation de leur société, ils utilisent des techniques, des codes et des méthodes adaptables et enracinées dans leur propre ethnie et culture (Escande, 2001). Selon Michel Perrin, ethnologue et directeur de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), "le chamanisme est l'un des grands systèmes imaginés par l'esprit humain, dans diverses régions du monde, pour donner sens aux événements et agir sur eux" (Perrin, 2010). Le monde chamanique est construit autour de la croyance en l'existence d'un monde différent de celui que nous considérons comme "normal", accessible par des moyens autres que les sens ordinaires. Ce monde est souvent appelé le "monde des esprits" ou le "surnaturel" et les chamanes ont la capacité de "voyager" à travers le monde par l'utilisation de multiples techniques, telles que l'isolement, le jeûne, l'abstinence sexuelle ou la consommation de psychotropes (Escande, 2001).

Le monde des esprits est généralement inaccessible aux personnes ordinaires, sauf dans des cas rares, comme la maladie ou la consommation d'hallucinogènes. Dans de tels cas, l'expérience de ce monde est souvent incontrôlable pour l'individu. Le chamane en revanche, est considéré comme un "technicien de l'extase" et est capable de voyager délibérément entre le monde réel et le monde spirituel. Il a la capacité de sortir de lui-même de manière contrôlée et de naviguer entre ces deux mondes.

Les sociétés chamanistes ont une connaissance très large des plantes et champignons et en utilisent lors de leurs rituels. En Amérique et au Mexique, on retrouve une large utilisation de champignons *Psilocybe*, en Sibérie et au Canada c'est l'*Amanita muscaria* qui est la plus consommé. Dans les sociétés chamanistes, les substances hallucinogènes sont considérées comme des moyens chimiques permettant d'accéder au « monde-autre ». Ce sont donc des remèdes essentiels dans la pharmacopée traditionnelle, car ils permettent au guérisseur et parfois au malade de communiquer avec cet univers surnaturel. Leur ingestion nécessite une préparation bien déterminée ainsi qu'une intention. Ces substances ont une place spécifique contrairement à nos sociétés où elles ne sont associées à aucune pratique ayant une signification partagée par l'ensemble de la communauté (Escande, 2001). Leur rôle est beaucoup plus important que celui des remèdes qui exercent une action physique directe, ce qui explique pourquoi ils sont devenus le fondement de la thérapeutique dans la plupart des sociétés primitives (Lévi-Strauss, 1985b).

Dans les cultures primitives, la maladie et la mort ne sont pas considérées comme des phénomènes physiologiques et organiques, mais plutôt comme le résultat d'interférences avec le domaine des esprits. Les plantes utilisées permettent une dissociation de l'âme et du corps ; ce qui favorise le travail du chamane pour le diagnostic des maladies, l'introspection et la guérison. Les pratiques varient entre les groupes autochtones mais se déroulent généralement la nuit et dans un endroit calme. Le chamane est présent pour guider la cérémonie (Guzman, 2003). Les champignons sont généralement utilisés pour traiter l'anxiété, les rhumatismes ou comme analgésiques pour les maux de dents et d'estomac. Selon l'anthropologue Peter Furst, l'utilisation des plantes hallucinogènes remonte à plus de 100 000 ans. Il décrit dans son ouvrage *The flesh of the gods* les principales pratiques rituelles avec ingestion d'hallucinogènes naturels. Les actes varient selon les époques et les lieux mais reposent sur le même principe général.

4.1.3 Utilisation d'*Amanita muscaria* en Sibérie

En Sibérie, les populations ont également laissé des traces de leur pratique chamanique. La société est organisée autour des peuples chasseurs, cueilleurs et éleveurs et les rituels sont effectués par les hommes chamanes.

L'*Amanita muscaria* est le seul hallucinogène employé dans cette région. Elle est coupée en tranches puis séchée ou consommée dans du jus de fruit ou du lait de renne. Elle peut aussi être mise en décoction dans de l'eau chaude. Elle n'est jamais consommée mâchée pour éviter les troubles digestifs. Elle provoque des hallucinations visuelles et auditives, une intense joie de vivre, des spasmes musculaires puis une somnolence.

Il y a peu de traces de son utilisation ancestrale, seuls quelques témoignages peuvent attester de sa consommation par les peuples de cette région.

En Sibérie, le bouleau est considéré comme "l'Arbre de Vie" et prend une place importante dans les rituels. Une légende raconte l'existence d'un bouleau géant au sommet d'une colline, au fond d'une forêt, à côté d'une source magique et d'une marmite rouge contenant une boisson. Le chamane pourrait puiser dans cette marmite grâce à une louche en argent ornée d'un soleil, d'une lune et de petits astres. Le bouleau est l'arbre avec lequel *Amanita muscaria* réalise une symbiose mycorhizienne. Le récipient et la louche pourraient être associés au champignon *Amanita muscaria* et la boisson au mélange hallucinogène (Chavot, 2005b).

4.2 Recherches menées dans les années 1960

Pendant les années 1950-1960, les molécules psychédéliques telles que l'acide lysergique diéthylamide (LSD) ou la psilocybine n'étaient pas considérées comme des drogues illégales dans de nombreux pays, ce qui permit aux scientifiques et aux chercheurs de mener des études sur leurs effets. À cette époque, les risques potentiels de ces substances n'étaient pas aussi bien compris qu'aujourd'hui. Le seul pays ayant manifesté un intérêt réel pour le potentiel thérapeutique des substances psychédéliques à cette époque était les États-Unis, ce qui explique pourquoi la plupart des événements historiques liés à ces substances se sont déroulés là-bas.

Dans les années 1950, l'ethnologue Robert Gordon Wasson effectue avec son épouse un voyage au Mexique dans l'État d'Oaxaca chez les Indiens Mazatèques pour y rencontrer Maria Sabina, guérisseuse et chamane. Ils devinrent les premiers Occidentaux à participer à un rituel thérapeutique accompagné de l'ingestion de champignons *Psilocybe* (Heim, 1956).

De retour de leur voyage, les champignons récoltés par le couple Wasson sont envoyés à Roger Heim, mycologue français dirigeant le laboratoire de Cryptogamie du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris.

En février 1956, Heim publie le premier article sur l'expédition de Wasson et la première description précise de certains champignons, dont une espèce inconnue qu'il nomme *Psilocybe mexicana* (Heim, 1956). Il cultive ces champignons au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, ainsi que ceux récoltés lors d'un nouveau voyage au Mexique avec Wasson. Après de nombreuses cultures dans son laboratoire et la découverte d'une vingtaine de nouvelles espèces de champignons hallucinogènes mexicains, Heim et Wasson publient en 1958 un ouvrage fondamental intitulé "Les champignons hallucinogènes du Mexique", retraçant leurs recherches sur les différentes espèces de psilocybes et leurs effets (De Lestrangé, 2016).



Figure 27 : Présentation des comprimés d'Indocybin (Site internet 12).

En 1957, Heim envoie un lot de 100 grammes de champignons au chimiste suisse Albert Hofmann, connu pour sa découverte du LSD à partir de l'ergot de seigle, afin d'identifier les composants psychoactifs des champignons. Après avoir testé les champignons sur lui-même, il effectua des analyses permettant d'isoler la psilocine et la psilocybine et d'identifier leur structure chimique en 1958.

En 1959, le laboratoire Sandoz commença à produire et à vendre de la psilocybine pure sous le nom de Indocybin® ou CY-39, en ampoules et comprimés de 2 mg et 5 mg (Figure 27), jusqu'à ce qu'elle soit réglementée aux États-Unis en 1965. L'Indocybin® a ensuite été largement distribué à des experts dans les domaines de la neurologie et de la psychiatrie et a permis un progrès rapide en psychopharmacologie avec le développement de médicaments comme la chlorpromazine et l'imipramine.

En 1960, deux psychologues de l'université de Harvard, Timothy Leary et Richard Alpert, vont entreprendre des recherches sur les effets des substances psychédéliques sur l'esprit humain ainsi que leurs relations avec le cerveau, le corps et l'environnement. Ils lancent une étude nommée "The Harvard Psilocybin Project", consistant à déterminer les effets de la molécule après administration d'Indocybin® à un groupe de bénévoles de 38 personnes de divers horizons. Leary et Alpert choisirent des environnements paisibles pour mener les expériences et chaque sujet était en mesure de contrôler sa propre dose de substance. Les participants devaient décrire en temps réel leur expérience psychédélique et la qualifier d'agréable ou non. Leur projet prit fin en 1962, lorsque plusieurs membres du corps professoral et des administrateurs de l'université d'Harvard furent alertés par les expérimentations et observations sauvages menées par les deux collègues. La sécurité des sujets participants à l'étude n'était pas en règle et la méthode de recherche était jugée douteuse. Leary et Alpert étaient suspectés de promouvoir l'usage récréatif des hallucinogènes sur le campus et à l'extérieur (De Lestrage, 2016).

Les premières recherches psychédéliques ont permis d'explorer deux types différents de psychothérapies assistées : la thérapie psychédélique, mettant en avant les expériences mystiques et leurs retombées psychologiques et la thérapie psycholytique, explorant l'inconscient en synergie avec la thérapie psychanalytique.

Le modèle psychédélique a été utilisé chez des patients souffrant de troubles liés à l'usage de substances comme l'alcool et pour la réhabilitation de criminels. Des doses élevées de psychédéliques étaient administrées en une ou quelques séances pour induire une expérience "mystique". L'objectif était de provoquer des changements durables dans les schémas habituels de pensées et de comportements.

Le modèle psycholytique, utilisé en association avec une thérapie psychanalytique, permettait de traiter des névroses, des troubles psychosomatiques et des troubles de l'anxiété en administrant des faibles doses de psychédéliques au cours de plusieurs séances répétées (Chambon, 2009).

Les psychédéliques ont été considérés comme des moyens prometteurs d'explorer l'esprit humain dans le domaine de la psychologie. De nombreux experts se sont engagés dans cette nouvelle direction mais notre société et la psychiatrie moderne n'étaient pas prêtes à accepter les changements que pouvaient proposer ces thérapies. De plus, de nombreux cas d'usages dans des environnements non contrôlés ont été rapportés. Les "bad trips" caractérisés par des hallucinations, une anxiété importante, une agressivité et des idées suicidaires ont été médiatisés et ont soulevé des questions quant à la sécurité des substances.

En conséquence, la U.S. FDA (*Food and Drug Administration*) américaine a interdit toute recherche humaine avec les psychédéliques en 1968 et en 1970 le CSA (*Controlled Substances Act*) a interdit toute forme de consommation de psychédéliques. Malgré les résultats très prometteurs de certains chercheurs, les recherches dans ce domaine ont été soumises à des contraintes difficiles à surmonter, ce qui mit un frein à l'étude humaine des psychédéliques (Chambon, 2009).

4.3 Renouveaux des psychédéliques

En 1992, la FDA autorise la reprise de la recherche sur les psychédéliques avec des sujets humains. En 2006, le professeur Griffiths de l'Université de Baltimore, reprend les expérimentations sur les molécules extraites des champignons hallucinogènes, 50 ans après l'arrêt des derniers travaux. Ses premiers travaux sont purement pharmacologiques dans le but de caractériser les effets de la psilocybine.

Griffiths a postulé que l'utilisation de plantes psychoactives a toujours conduit l'homme à vivre des expériences mystiques, qui semblent être à la base des grandes religions et cultures. Ses premières recherches ont été effectuées sur des sujets en bonne santé, attirés par le mysticisme, les expériences "magico-religieuses" et la méditation. Ensuite, ses travaux ont été menés sur des sujets malades, notamment des patients atteints de cancer en phase terminale ou ayant des dépressions résistantes aux traitements classiques.

Rapidement, il a étendu ses recherches à des sujets d'études abandonnés depuis les années 1960 (Griffiths et coll., 2006).

4.4 Utilisation thérapeutique de la psilocybine et psilocine

4.4.1 Anxiété de fin de vie et dépression liée au cancer

Les patients atteints de cancers sont souvent confrontés à des troubles dépressifs et anxieux pouvant avoir des conséquences sur leur bien-être et leur rétablissement. Ces problèmes de santé mentale sont associés à plusieurs facteurs néfastes comme une adhésion réduite au traitement ou une diminution de la qualité de vie. Les antidépresseurs classiques sont efficaces mais présentent des effets indésirables. De même, l'utilisation chronique d'anxiolytiques n'est généralement pas recommandée en raison des effets secondaires et des risques de dépendance (Rivest, 2017).

Entre juin 2004 et mai 2008, un groupe de recherche du *Harbor UCLA Medical Center* à Los Angeles a mené la première étude pour évaluer les effets de la psilocybine sur l'anxiété et la dépression chez des patients atteints de cancer à un stade avancé. Cette étude a été réalisée en double aveugle et contrôlée par un placebo. L'échantillon comprenait 12 sujets adultes, dont 11 femmes, âgés de 36 à 58 ans, tous connus pour être à un stade avancé de leur maladie et souffrant d'anxiété de fin de vie. La durée de leurs cancers primitifs était de 2 mois à 18 ans. Pour chaque sujet, deux séances de traitement ont été proposées, séparées de plusieurs semaines, pendant lesquelles une dose modérée de psilocybine de 0,2 mg/kg a été administrée versus un placebo de niacine dosé à 250 mg. L'ordre dans lequel les sujets ont reçu les 2 traitements différents a été randomisé (Grob et coll., 2011).

En 2016, un groupe du *Johns Hopkins Medical Center* à Baltimore a mené un autre essai clinique randomisé en double aveugle, comparant les effets d'une dose très faible de psilocybine (1 à 3 mg/70 kg) par rapport à une dose très élevée (22 à 30 mg/70 kg) chez 51

patients atteints d'un cancer à un stade avancé. Les participants avaient tous un diagnostic de cancer potentiellement mortel associé à une anxiété ou dépression liée à leur maladie. Plus de la moitié avaient une maladie récurrente ou métastatique.

L'étude a été réalisée en 2 sessions croisées en double aveugle. Le premier groupe a reçu en premier la faible dose de psilocybine sur la première séance puis la forte dose sur la seconde. Le deuxième groupe a procédé à l'inverse. Les deux séances étaient espacées d'un intervalle de 5 semaines. Le suivi des participants a ensuite été réalisé pendant 6 mois.

La même année, un groupe du département de psychiatrie de l'Université de médecine de New York a mené une étude randomisée et croisée en double aveugle, contrôlé par placebo chez 29 patients, âgés de 22 à 75 ans, suivis ensuite pendant 9 mois. Les participants ont chacun reçu un traitement avec une dose unique de psilocybine dosée à 0,3 mg/kg ou un placebo de niacine, en association avec une psychothérapie. Ils ont été assignés au hasard à deux séances de dosage par voie orale : psilocybine puis niacine ou inversement. Plus de la moitié des participants souffraient d'un cancer à un stade avancé et près des deux tiers des participants avaient déjà été traités avec des antidépresseurs ou anxiolytiques mais aucun ne prenait de traitement au moment de l'inscription à l'étude (Ross et al., 2016).

Les outils principaux d'évaluation utilisés dans ces études étaient :

- Le *Beck Depression Inventory* (BDI), questionnaire permettant d'estimer l'intensité de la dépression,
- Le *Profile of Mood States* (POMS), questionnaire mesurant le bien-être psychologique,
- Le *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI), questionnaire mesurant la dimension psychologique de l'expérience anxieuse,

- Le *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM), échelle pour mesurer la sévérité des symptômes anxieux,
- Le *5-Dimension Altered States of Consciousness Profile* (5D-ASC), échelle utilisée pour quantifier l'expérience subjective et qualitative des psychédéliques.

(Cf. annexe)

Ces différentes études ont permis de montrer la sûreté de l'utilisation de la psilocybine dans les différents groupes de patients atteints de cancer et aucun effet indésirable grave ne s'est produit pendant et après les administrations. Pour les trois études, il a été observé que l'administration de la psilocybine entraîne une légère augmentation du rythme cardiaque, de la tension artérielle et des pressions systolique et diastolique. Des nausées et des vomissements sont survenus chez certains patients.

Au niveau psychologique, les différents outils d'évaluation utilisés ont montré une amélioration significative de l'humeur dépressive. Comme le montre l'étude de Grob et coll., (2011), les scores du BDI (Figure 28) ont baissé de près de 30% pour le groupe psilocybine versus le groupe placebo et cette différence s'est maintenue jusqu'à 6 mois après l'administration.

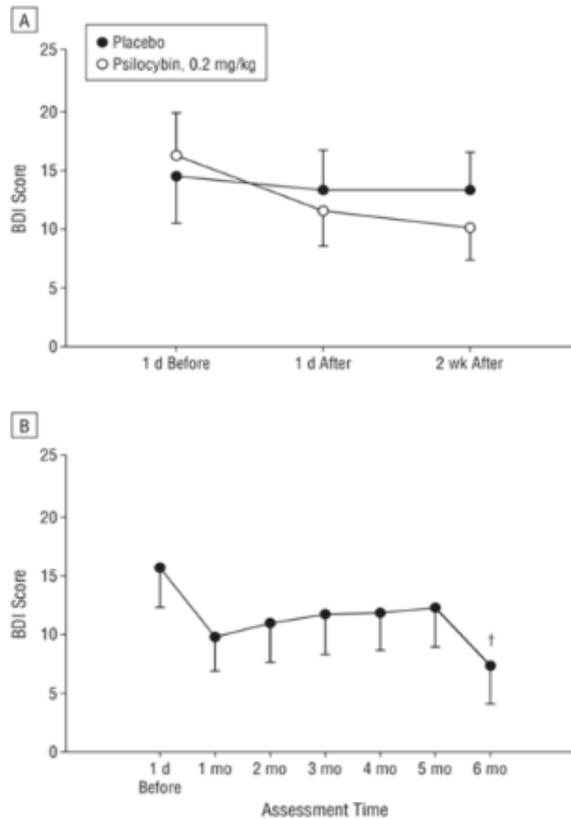


Figure 28 : Scores du Beck Depression Inventory (Grob et coll., 2011).

A, correspond aux scores BDI 1 jour avant, 1 jour après et 2 semaines après l'administration de psilocybine ou niacine.

B, correspond aux scores BDI au suivi pendant 6 mois

Le BDI a été réalisé à intervalles mensuels pendant 6 mois après la deuxième séance de traitement et les données de suivi des 6 séries de mois ont été comparées aux scores obtenus le 1er jour avant le premier traitement.

De même, une diminution significative de l'anxiété vis-à-vis de la fin de vie a pu être observée dans les différentes études pour les sujets ayant pris la psilocybine. Comme le montre la figure 29, issue de l'étude de Griffiths et coll., (2011) un effet plus prononcé a été retrouvé dans les groupes ayant reçu une forte dose de psilocybine.

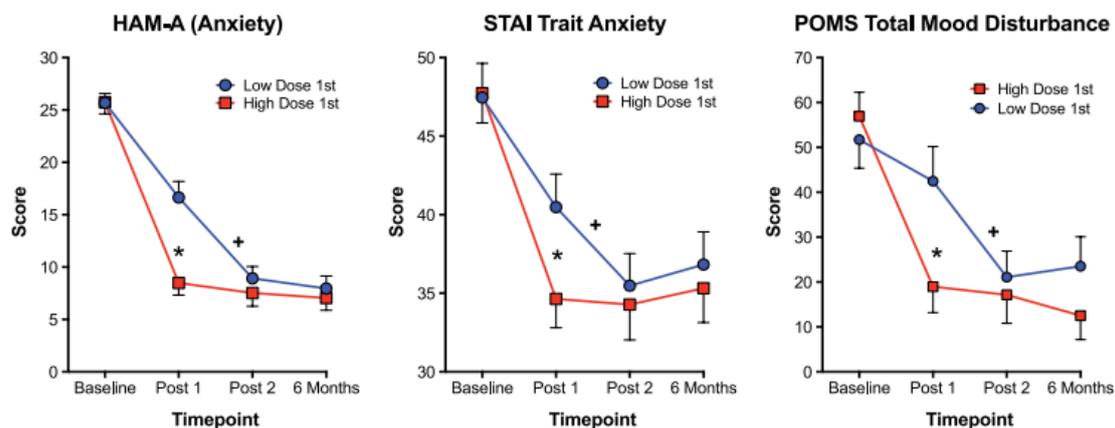


Figure 29 : Evaluation des effets de la psilocybine grâce aux différents tests mesurant l'anxiété et l'état psychologique, avant la prise, après la session 1, après la session 2 et au suivi de 6 mois (Griffiths et coll., 2016).

Ces études ont montré que l'administration de la psilocybine à faible ou forte dose, dans des conditions de soutien psychologique, entraîne une diminution durable de l'humeur dépressive et de l'anxiété en phase sévère de cancer. Toutefois, elles partagent des limites similaires en termes d'échantillon et de sélection des patients. Les sujets sélectionnés pour ces trois études étaient majoritairement féminins, caucasiens et avaient pour la plupart déjà été exposés à des substances psychédéliques auparavant. Malgré ces limites, ces études ont démontré la faisabilité et l'innocuité de la psilocybine. Des études plus larges et sur des échantillons plus importants sont toutefois nécessaires pour confirmer les effets.

4.4.2 Syndrome dépressif et dépression réfractaire aux traitements classiques

En 2015, une étude a été réalisée par le Centre de neuropsychopharmacologie de *l'Imperial College* de Londres pour observer les bénéfices de l'administration de la psilocybine à 12 patients (6 femmes et 6 hommes) souffrant de dépression résistante aux traitements classiques. Au moment de leur inclusion, les patients étaient tous diagnostiqués comme souffrant d'une dépression modérée à sévère. Pour cette étude, aucun groupe contrôle n'a été utilisé. Les patients ne devaient présenter aucune amélioration malgré deux essais d'antidépresseurs de classes pharmacologiques différentes pendant plus de 6 semaines. Ils ne devaient pas souffrir de trouble psychotique, ne pas avoir d'antécédents de tentatives de suicide, ne pas prendre de médicaments ou avoir une dépendance à l'alcool.

Les participants ont reçu deux doses orales de psilocybine de 10 mg puis 25 mg à 7 jours d'intervalle dans un cadre favorable. Un suivi a été réalisé une fois par semaine jusqu'à 5 semaines après la dernière prise (Carhart-Harris et coll., 2016).

Entre avril 2019 et octobre 2021, un autre essai randomisé en double aveugle a eu lieu à l'hôpital psychiatrique universitaire de Zurich. Le groupe comprenait 52 participants, diagnostiqués avec un trouble dépressif majeur, sans autres comorbidités. Les sujets ont reçu une dose unique modérée de psilocybine de 0,215 mg/kg ou de placebo de niacine avec une préparation et un soutien psychologique pendant toute la durée de l'étude. Les participants ne devaient pas avoir pris de médicaments psychiatriques pendant au moins 2 semaines avant le jour de l'administration de psilocybine, ne pas présenter d'idées suicidaires et ne pas consommer de substances psychotropes ou d'alcool pendant la durée de l'étude.

Les outils d'évaluation principaux de ces deux études étaient :

- Le *Beck Depression Inventory* (BDI),
- Le *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI),
- Le *Hamilton Anxiety Scale* (HAM),
- Le *Quick Inventory of Depressive Symptoms* (QIDS), évaluant les symptômes de la dépression par autoévaluation.
- Le *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), échelle utilisée pour évaluer la sévérité de la dépression chez des patients souffrant de troubles de l'humeur. Elle est aussi utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression.

(Cf. Annexe)

Les résultats de ces deux études ont confirmé l'innocuité et la tolérabilité de la psilocybine, associée à un soutien psychologique, chez des patients souffrant de dépression résistante aux traitements. Les effets à court terme ont été bien tolérés par les patients et aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Dans la première étude, le test QIDS a été le critère principal d'évaluation de l'efficacité du traitement par la psilocybine en évaluant le changement moyen de la gravité des symptômes dépressifs autodéclarés, entre le départ et 1 semaine après la séance de psilocybine à forte dose. Comme le montre la figure 30, les scores de dépression QIDS ont été significativement réduits entre la prise puis 1 semaine et 3 mois après le traitement, avec un effet maximal à 2 semaines. Une amélioration des symptômes dépressifs a été observée jusqu'à 3 mois après l'administration de psilocybine et aucun patient n'a nécessité la réintroduction d'un traitement antidépresseur.

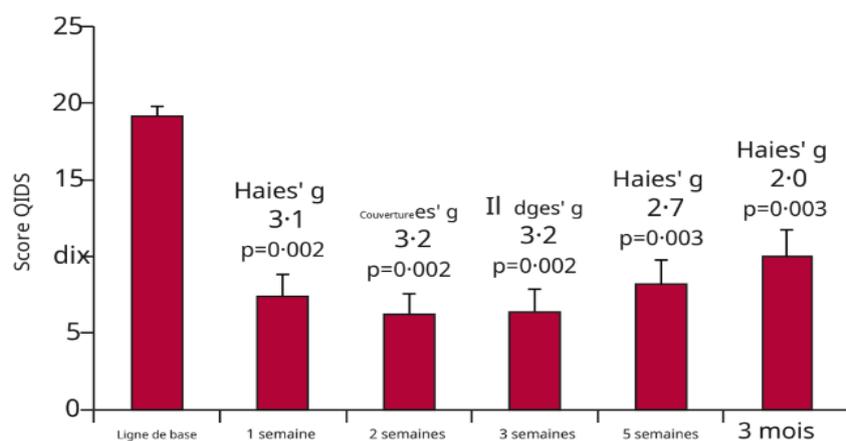


Figure 30 : Score QIDS évaluant la sévérité moyenne de la dépression au fil du temps (Carhart-Harris et coll., 2016).

La sévérité de la dépression déterminée par QIDS est auto-évalué en 16 items.

Les scores QIDS de 16 à 20 sont considérés comme reflétant une dépression sévère, les scores de 11 à 15 sont considérés comme une dépression modérée, les scores de 6 à 10 sont considérés comme une dépression légère et les scores de 5 et moins sont considérés comme une dépression absente.

Toutes les évaluations post-traitement ont été obtenues après la séance à forte dose (c'est-à-dire, 1 semaine après le traitement fait référence à 1 semaine après la séance à forte dose).

Dans l'étude de Von Rotz et coll., (2016), des effets similaires ont été observés. La modification de la sévérité des symptômes entre la visite avant l'administration du médicament et la dernière visite d'étude 14 jours après a été définie comme le critère principal d'évaluation de l'efficacité. Le traitement par la psilocybine a montré une diminution absolue de la gravité des symptômes de -13,0 points par rapport à la valeur initiale et était significativement plus importante que celle de la condition placebo 14 jours après l'administration. 54% des participants répondaient aux critères de rémission MADRS avec la psilocybine (Figure 31).

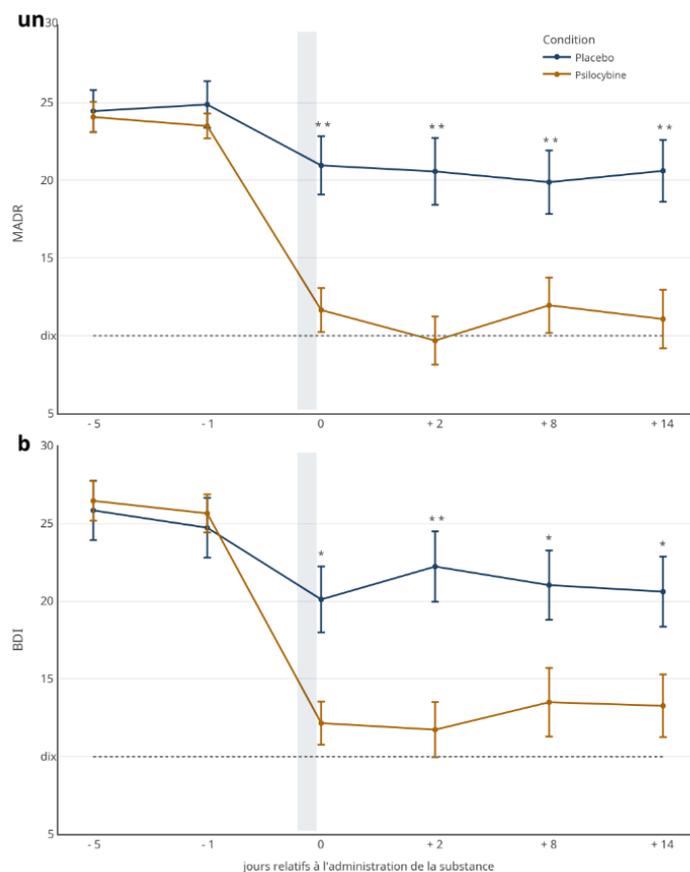


Figure 31 : Trajectoires moyennes de MADRS et de BDI à chaque visite d'étude pour le traitement par psilocybine et par placebo (Von Rotz et coll., 2022).

La barre grise correspond au moment de l'administration de la substance.

La ligne pointillée correspond aux seuils définis pour la rémission des symptômes.

Les différences entre les conditions de traitement (bleu = psilocybine ; orange = placebo) à chaque instant ont été calculées à l'aide de tests t de Welch à deux échantillons indépendants rejetant l'hypothèse nulle à des niveaux de signification de * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Les barres d'erreur représentent les erreurs standard des moyennes (se).

Ces résultats suggèrent que la psilocybine, qu'elle soit utilisée à une dose unique et modérée ou à plus forte dose, réduit significativement les symptômes dépressifs. Ces deux études offrent une première évaluation dans le traitement de la dépression résistante et encouragent la réalisation de futurs essais avec des échantillons plus importants et des périodes de suivi plus longues afin d'optimiser davantage le potentiel thérapeutique de la psilocybine.

4.4.3 Algies vasculaires de la face

En 2005 une première étude a été réalisée par le Dr Sewell et son équipe. Une enquête en ligne a été réalisée sur un groupe de 53 personnes ayant consommé des champignons *Psilocybe* et du LSD en “automédication” et ayant déclaré une rémission complète de leurs crises d’algies vasculaires de la face. Les participants de cette étude ont pu évaluer l’atténuation induite par les champignons psilocybes sur leurs symptômes, qu’ils soient aigus ou chroniques.

Parmi les participants à l’étude, 29 ont utilisé la psilocybine comme moyen préventif des douleurs, 15 ont trouvé le traitement efficace et 12 partiellement efficace. Pour 20 participants, la psilocybine a été utilisée pendant leur rémission et 19 ont trouvé la durée de celle-ci plus longue ainsi que l’arrivée de la crise suivante plus tardive. Sur les 21 sujets avec des maux de tête chroniques, 5 sur 7 ont rapporté que la psilocybine avait arrêté la douleur immédiatement. 10 sur 20 ont rapporté que la psilocybine avait induit un arrêt complet des crises (Sewell et coll., 2006).

Une autre enquête en ligne a été menée en 2015, incluant 496 participants recrutés sur divers sites Web d’algies vasculaires de la face. Des résultats similaires ont été obtenus, décrivant que les hallucinogènes avaient une efficacité comparable voire plus efficace que les traitements conventionnels. Ils permettaient aussi un raccourcissement ou un arrêt de la douleur ainsi qu’une période de rémission plus longue (Schindler et coll., 2015).

Ces données renforcent la nécessité d’une enquête plus profonde sur les effets de ces composés dans le traitement des douleurs.

Ces deux études sont pertinentes car les thérapies actuelles des algies vasculaires de la face présentent des résultats limités et la douleur associée à cette condition est souvent intense et entrave considérablement à la qualité de vie. Grâce à ces analyses, il a été constaté que la psilocybine est efficace aussi bien en prévention, qu'en phase aiguë ou pour arrêter la crise.

Les résultats obtenus par Sewell et son équipe ont montré que la psilocybine est capable de prévenir les douleurs, de soulager les douleurs aiguës et chroniques, ainsi que de prolonger la période de rémission chez les patients atteints d'algies vasculaires de la face. De même, l'enquête menée par Schindler et coll., (2015), a révélé que les hallucinogènes avaient une efficacité comparable, voire supérieure, à celle des traitements conventionnels, et permettaient également une réduction de la durée et de l'intensité de la douleur ainsi qu'une prolongation de la période de rémission.

Cependant, il est important de noter que ces études sont basées sur des auto-déclarations de patients ayant utilisé des substances non réglementées, ce qui soulève des préoccupations quant à la fiabilité des résultats. Des essais cliniques contrôlés avec un placebo doivent être menés pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces traitements potentiels.

Malgré les limites de ces études, les résultats suggèrent que la recherche future sur l'utilisation de la psilocybine et des autres hallucinogènes indolamines pour le traitement de l'algie vasculaire de la face est justifiée et pourrait fournir des options thérapeutiques alternatives pour les patients souffrant de cette maladie chronique invalidante (Sewell et coll., 2006).

4.4.4 Troubles obsessionnels compulsifs

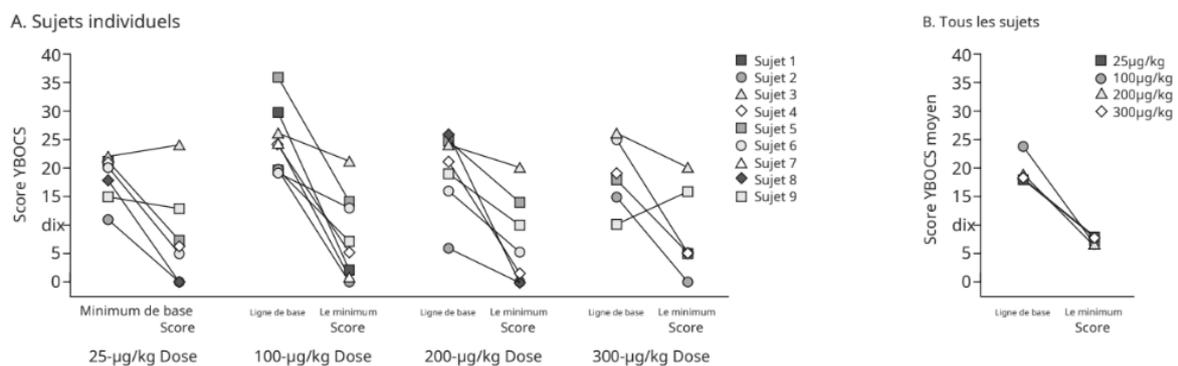
De novembre 2001 à novembre 2004, un groupe de l'Université de l'Arizona a mené une étude sur 9 participants (7 hommes et 2 femmes) atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et non répondant aux traitements classiques. Leur âge allait de 26 à 62 ans.

Les sujets ont participé à 4 expositions à dose unique croissante de psilocybine. Des doses faibles (100 mg/kg), moyennes (200 mg/kg) et élevées (300 mg/kg) ont été attribuées dans cet ordre, et une dose très faible (25 mg/kg) a été insérée au hasard et en double aveugle.

Une autre étude a été menée entre 2020 et 2021 par le département de psychiatrie de Yale aux Etats-Unis. Cette étude randomisée en double aveugle avec placebo a permis l'administration d'une dose unique de psilocybine de 0,25 mg/kg à un homme de 33 ans, souffrant de TOC résistant aux traitements classiques ainsi que d'autres troubles psychiatriques (antécédents d'épisode dépressifs majeurs, syndrome de la Tourette et trouble panique). Il a rapporté ne jamais avoir obtenu un soulagement adéquat de ses symptômes de TOC par les traitements classiques. Le sujet a été randomisé pour recevoir de la psilocybine ou le placebo. Le critère de jugement principal de l'étude était de contrôler la psilocybine dans le traitement du TOC 48 heures après l'administration, afin de se concentrer sur les changements rapides (Kelmendi et coll., 2021).

L'outil principal de ces études était l'échelle sur le trouble obsessionnel compulsif Yale-Brown (Y-BOCS), permettant d'évaluer la présence et la sévérité des obsessions et compulsions (Cf. Annexe). Les participants de ces deux études ont de manière générale bien toléré les administrations et aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté.

Dans l'étude de Moreno et al., (2006), une diminution significative des symptômes a été observé selon l'échelle Y-COBS, chez tous les patients et pour chacune des doses, avec une réduction de 23 à 100 % des symptômes 24 heures après l'exposition (Figure 32). Cependant, l'amélioration n'a pas semblé persister au-delà d'une semaine et la plupart des sujets ont présenté à nouveau des symptômes à la séance suivante. Au suivi de 6 mois, un seul participant a montré des améliorations au long terme.



unBaseline = score obtenu immédiatement avant l'ingestion de psilocybine, minimum = score le plus bas observé (4, 8 ou 24 heures) après l'ingestion de psilocybine.
Abréviation : YBOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Figure 32 : Comparaison des différents scores Y-COBS en fonction des doses administrées (Moreno et coll., 2006).

Dans l'étude de Kelmendi et coll., (2021), 12 semaines après la prise de psilocybine, le participant a jugé que les TOC n'étaient plus une partie importante de sa vie malgré la persistance de quelques symptômes. Son score Y-BOCS a légèrement diminué passant de 24 à 21. Les autres tests ont montré une diminution générale de la sévérité de ses symptômes et une amélioration significative de sa qualité de vie globale. Les effets ont persisté jusqu'à 12 semaines après l'administration de la dose de psilocybine.

Ces études montrent que la psilocybine peut apporter un bénéfice aigu et transitoire chez des patients souffrant de TOC réfractaire. Elles ont montré l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité

de la psilocybine et une réduction significative des symptômes obsessionnels compulsifs bien que peu prolongé dans le temps. L'étude de Kelmendi et coll., (2021) se base sur un seul cas et il n'y a donc pas de preuve définitive de l'efficacité d'une dose unique de psilocybine dans cette indication.

Bien que les résultats de ces deux études ne puissent être généralisés, ceux-ci sont globalement positifs et justifient la poursuite de la recherche. Des études à plus grande échelle seraient nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer l'innocuité de cette substance.

4.4.5 Dépendance à l'alcool

Une étude transversale anonyme en ligne a été menée d'octobre 2015 à août 2017 à l'Université du Nouveau Mexique. Le recrutement des participants s'est fait par les réseaux sociaux et visait des personnes ayant « surmonté leur dépendance à l'alcool ou aux drogues après avoir consommé des psychédéliques » (Albert Garcia-Romeu et coll., 2017). L'échantillon final comprenait 343 participants. Les données ont été recueillies et l'enquête a évalué rétrospectivement la consommation d'alcool des participants avant et après l'expérience psychédélique à laquelle ils attribuaient l'arrêt ou la réduction de leur consommation (appelée ci-après « expérience psychédélique de référence »).

Des éléments ont été pris en compte pour évaluer la détresse associée à la consommation d'alcool avant l'expérience psychédélique de référence, la durée totale de l'abus d'alcool, l'utilisation de traitements pour le trouble de l'usage de l'alcool, l'âge de la première consommation et la présence d'autres troubles mentaux. Les participants ont également fourni des informations sur leur expérience psychédélique de référence comme la substance et la dose utilisée.

Une deuxième étude a été menée en 2015, pour évaluer l'efficacité d'une intervention psychosociale de 12 semaines, assistée par la psilocybine, chez 10 patients âgés de 25 à 65 ans,

présentant un trouble de l'usage de l'alcool. L'intervention comprenait plusieurs séances de préparation et de thérapie motivationnelle. La psilocybine a été administrée entre la 4^{ème} et la 8^{ème} semaine de l'étude à des doses de 0,3 mg/kg et 0,4 mg/kg respectivement (Bogenschutz et coll., 2015).

Les outils d'évaluation de ces deux études étaient :

- L'AUDIT-C, test d'identification des troubles liés à la consommation d'alcool,
- La liste des symptômes des troubles liés à la consommation d'alcool du DSM-5,
- L'AUQ, questionnaire sur le besoin d'alcool.

(Cf. Annexe)

Dans la première étude, 75% de l'échantillon ont rapporté avoir utilisé de la psilocybine ou du LSD avec la prise d'une dose modérée (54 %) ou élevée (29 %), et ce environ un an avant l'étude. Bien que la plupart des participants n'aient pas eu l'intention de changer leur consommation d'alcool avec cette expérience, 28 % ont rapporté que cela avait contribué à un changement de leurs valeurs ou de leurs priorités. Pour les effets à long terme, les participants ont noté des changements sur les désirs immédiats et une confiance accrue dans leur capacité à s'abstenir.

Après l'expérience psychédélique de référence, plus de la moitié de l'échantillon a signalé plusieurs symptômes de sevrage alcoolique, tels que le besoin impérieux (58%), la dépression (58%), l'anxiété (55%), l'irritabilité (55%) et l'agitation (52%). Cependant, malgré ces symptômes, un pourcentage significatif de participants (entre 37% et 69%) a déclaré que ces symptômes étaient "beaucoup moins graves" qu'au cours de leurs tentatives précédentes pour réduire leur consommation d'alcool.

Dans l'étude de Bogenschutz et coll., (2015) le pourcentage de jours où la consommation d'alcool était élevée a diminué de manière significative lors des semaines 5 à 12 par rapport à la période de départ. Il a également diminué par rapport aux semaines 1 à 4, qui étaient consacrées au traitement psychosocial avant l'administration de la psilocybine. Le pourcentage de jours où la consommation d'alcool était en général plus faible a également diminué de manière significative lors des semaines 5 à 12 par rapport au départ. Il a également diminué par rapport aux semaines 1 à 4.

La figure 33 montre les variations du taux de jours de forte consommation d'alcool et du nombre de jours de consommation d'alcool tout au long de l'étude. Les résultats n'ont pas montré d'amélioration statistiquement significative au cours des 4 premières semaines, avant que les participants aient reçu la psilocybine. Après la première séance de psilocybine, le taux de jours de forte consommation d'alcool et celui de consommation d'alcool ont nettement diminué par rapport à la valeur de référence à tous les points.

Les résultats ont montré une amélioration significative à plusieurs reprises par rapport à la ligne de base et/ou par rapport à la semaine 4 en ce qui concerne les conséquences de la consommation d'alcool, le besoin impérieux, l'auto-efficacité et la motivation.

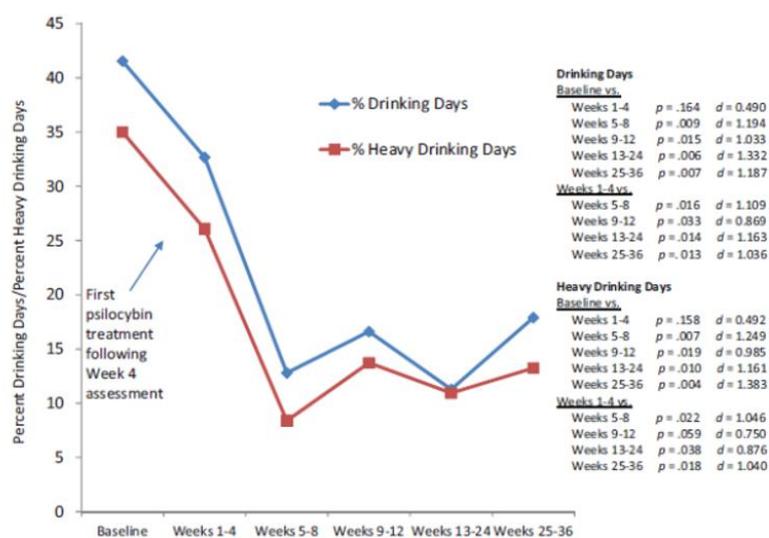


Figure 33 : Variation de la consommation d'alcool au long de l'étude (Bogenschutz et coll., 2015).

Les résultats de ces études indiquent que la plupart des participants ont considérablement réduit ou arrêté de boire de l'alcool depuis leur expérience psychédélique de référence ou leur traitement par la psilocybine. Une amélioration significative a pu être observée grâce aux différents tests réalisés. Toutefois, les résultats doivent être interprétés avec prudence, car dans la première étude, ils ont été collectés *via* une enquête en ligne, et ni les détails concernant l'expérience psychédélique de référence ni la véracité des informations sur la consommation d'alcool ne peuvent être vérifiés.

4.5 Utilisation thérapeutique de l'acide iboténique

L'acide iboténique est un puissant neurotoxique utilisé comme « agent de lésions cérébrales ». Ses propriétés sont utilisées en recherche pharmaceutique et toxicologique pour provoquer des lésions dans le cerveau et mimer les symptômes de maladies neurodégénératives. Lorsqu'il est injecté directement dans le cerveau des rongeurs, il s'est avéré extrêmement toxique. Il est utilisé pour le moment uniquement sur des modèles animaux pour tester et développer de nouveaux traitements du système nerveux central telle que la maladie d'Alzheimer. La synthèse de l'acide iboténique est extrêmement complexe malgré sa structure simple et actuellement seule son extraction est réalisable (Wieczorek, 2014)

4.6 Utilisation thérapeutique du muscimol

4.6.1 Traitement de l'insomnie et analgésique

Le muscimol a été utilisé comme substance prototype pour la conception et le développement d'une gamme d'isoxazoles aux activités variées sur les systèmes GABA. Le THIP (Gaboxadol) est un analogue du muscimol avec une conformation restreinte, possédant des propriétés analgésiques proche de la morphine et favorisant le sommeil. Il a été étudié dans le traitement de l'insomnie, mais a été retiré des essais cliniques de phase III en raison de problèmes d'efficacité et d'effets secondaires. Le THIP possède une sélectivité pour les récepteurs GABA-A qui contiennent une sous-unité δ , pour laquelle il est un agoniste plus efficace que le GABA. A des concentrations similaires, le THIP agit comme un antagoniste des récepteurs GABA-C (Johnston et coll., 2009).

4.6.2 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique progressive caractérisée par la dégénérescence des cellules cérébrales responsables de la production de dopamine. Le traitement médical principal consiste à administrer des médicaments pour compenser le manque de dopamine. Ces médicaments sont efficaces mais peuvent présenter des effets secondaires et une tolérance peut apparaître après plusieurs années.

La chirurgie est une option pour traiter les symptômes et les complications sous-jacentes de la maladie. La stimulation cérébrale profonde offre une alternative plus sûre, car elle permet d'ajuster et de reverser la thérapie afin de minimiser les effets secondaires et d'optimiser les effets bénéfiques. Elle permet de traiter les symptômes de la maladie de Parkinson sans modifier l'évolution de la maladie.

Les perfusions de médicaments neurochimiques sont aussi une alternative au traitement classique. Des techniques d'administration par convection permettent une infusion précise de divers types de substances dans le cerveau et sont en cours d'essai afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité.

En 2007, une première étude a été réalisée par Ferreira et coll., (2007), chez 6 patients parkinsoniens souffrant de tremblements. Des perfusions unilatérales de muscimol avaient été administrées dans les noyaux thalamiques ventraux permettant une suppression réversible du tremblement, sans influencer les mouvements et la parole des patients.

La même année, une autre étude réalisée par Barros et al., a montré que la perfusion unilatérale dans la substantia nigra de deux patients atteints de Parkinson a aussi diminué de manière significative leurs tremblements. Ces deux études ont démontré les effets anti-radicaux libres

et antioxydants que possèdent les extraits d'*Amanita muscaria* (Ferreira et coll., 2007 ; Barros et coll., 2007).

Toujours dans les années 2000, une étude a été réalisée par l'Université de Toronto sur un groupe de 7 patients atteints de la maladie de Parkinson pour déterminer les effets de micro-injections de muscimol et de lidocaïne réalisées dans le noyau sous-thalamique sur l'amélioration des symptômes de la maladie. Le groupe était composé de deux femmes et quatre hommes qui au moment de l'opération avaient un âge moyen de 55 ans. La durée moyenne de leur maladie était de 12 ans et tous avaient la maladie de Parkinson depuis au moins 7 ans (Levy et coll., 2001).

Les injections réalisées contenaient de la lidocaïne (2 % Xylocaïne, 20 mg/ml sans conservateur) et du muscimol (1 mg/ml) dans une solution saline stérile. Elles ont été injectées dans le noyau sous-thalamique à travers un tube en acier inoxydable. La canule d'injection a été laissée dans le cerveau pendant environ 20 minutes après la micro injection afin de réduire la probabilité qu'une solution injectée remonte le long de la voie de la canule. La localisation du noyau sous-thalamique s'est faite grâce à un enregistrement par microélectrode, permettant d'explorer l'activité neuronale et localiser les zones à traiter.

En 2019, une étude réalisée par Kondeva-Burdina et coll., (2019) a permis d'évaluer les effets neuroprotecteurs possibles d'un extrait d'*Amanita muscaria* contenant d'importantes quantités de muscimol, sur différents modèles de toxicité cérébrale chez le rat au niveau subcellulaire (synaptosomes isolés du cerveau de rat, mitochondries et microsomes) et cellulaire (lignée cellulaire de neuroblastome SH-SY5Y).

Pour la réalisation de cette étude, des souches d'*Amanita muscaria* ont été collectées, puis séchées à température ambiante, coupées en morceaux puis macérées dans de l'éthanol à 70 % pendant 21 jours. L'extrait a ensuite été filtré et dilué pour la réalisation des expériences.

Dans l'étude de Levy et coll., (2001), le muscimol a provoqué une réduction importante du tremblement de repos dans les 5 minutes après le début de l'injection. Une amélioration des performances de mouvements, notamment au niveau du poignet a été observée. Malheureusement cet effet antiparkinsonien reste transitoire. Les effets cliniques commencent 5 à 10 minutes après l'injection et ne durent que 30 à 50 minutes.

L'étude de Kondeva-Burdina et coll., (2019), a montré que l'extrait d'*Amanita muscaria*, avec différentes concentrations de muscimol, n'avait pas d'effets neurotoxiques. Dans les conditions de neurotoxicité in vitro, une concentration élevée de muscimol a exercé une activité neuroprotectrice et antioxydante sur les différents modèles utilisés, qu'ils soient subcellulaires ou cellulaires. Ces effets sont prometteurs pour l'utilisation du muscimol comme source d'antioxydant neuroprotecteur. Mais les concentrations utilisées étant élevées, il faudra poursuivre les recherches chez l'homme pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et les implications potentielles pour la santé humaine.

4.6.3 Epilepsie réfractaire aux traitements classiques

En 2018, un essai clinique a été réalisé par Heiss et coll., (2019), chez trois patients atteints d'épilepsie résistante aux médicaments. L'étude a été conçue pour obtenir des informations sur les actions pharmacologiques du muscimol et les effets secondaires que peuvent produire une augmentation des doses. Les patients devaient présenter des crises d'épilepsie partielles ou complexes pendant plus de 2 mois malgré un traitement médical et des crises focalisées dans une seule région d'un hémisphère cérébral. Le critère de jugement principal de l'étude était la fréquence de survenue des crises.

La patiente n°1, âgée de 44 ans, présentait des épisodes de secousses involontaires dans l'index gauche depuis plus de 10 ans, se prolongeant dans le membre supérieur gauche et entraînant un affaiblissement de celui-ci. Au moment de l'étude, elle était traitée par de la carbamazépine et du clonazépam, sans soulagement des symptômes.

Le patient n°2, âgé de 26 ans, avait des crises qui survenaient 3 à 4 fois par mois. Elles étaient caractérisées par plusieurs symptômes comprenant des maux de tête, des vertiges, un regard fixe, des automatismes des lèvres et de la langue et une généralisation secondaire. Au moment de l'étude, il était uniquement traité par carbamazépine, les autres traitements antiépileptiques s'étant avérés inefficaces.

Le patient n°3, âgé de 34 ans, avait un historique de 11 ans de crises partielles complexes et tonico-cloniques généralisées. Au moment de l'étude, les crises survenaient toutes les 6 semaines malgré son traitement par lévétiracétam et gabapentine.

La localisation des foyers épileptiques a été réalisée pour chaque patient avant le début de l'étude.

Le DEC est une électrode associée à une canule interne permettant la perfusion. L'extrémité a été placée dans le foyer épileptique de chaque patient. Les solutions de muscimol ont été perfusées en continu à 1,4 uL/min après que chaque patient ait reçu un véhicule de liquide cérébro rachidien artificiel. La dose quotidienne totale de muscimol administrée était de 7,2-28,6 µg.

Chez le patient n°1, aucune crise n'est survenue lors de la perfusion de muscimol. Lors de la période d'enregistrement dans les 2 jours suivants la perfusion, 13 crises sont survenues. Une amélioration a été observée dans les quelques mois suivant l'intervention avant que l'activité épileptique ne revienne aux niveaux préopératoires plus tard dans l'année.

Le patient n°2 n'a pas eu de convulsions pendant la perfusion de muscimol. Le patient n°3 a eu 2 crises pendant la perfusion de muscimol. Les patients n°2 et n°3 étaient exempts de crises pendant la période de suivi de 2 ans après l'intervention.

Aucune atteinte de la fonction neurologique pendant et après les perfusions et aucune lésion cérébrale n'a été observée par la suite.

Ce premier essai a permis l'administration du muscimol dans un foyer épileptique et a démontré l'innocuité de la perfusion de muscimol jusqu'à 24 h chez les patients atteints d'épilepsie résistante aux traitements. Les convulsions ont été diminuées pendant la perfusion chez 1 patient sur les 3 et l'administration de muscimol n'a pas produit d'effets secondaires cognitifs. Cette étude n'a pas confirmé que la perfusion intracérébrale de muscimol était efficace pour supprimer les crises. Un essai clinique avec un nombre plus important de patients serait nécessaire pour établir la dose maximale tolérée et la durée de perfusion de muscimol administré dans le foyer épileptique des patients atteints d'épilepsie résistante aux traitements (Heiss et coll., 2019)

Depuis plusieurs années, des observations concordantes montrent l'élargissement de la consommation des drogues fongiques et végétales hallucinogènes auprès d'un public de plus en plus large. Parmi ces drogues, les champignons sont les plus utilisés en France. D'autre part, la diversification des substances consommées est également observée, avec l'utilisation de différentes espèces de champignons hallucinogènes. Les usagers cherchent à expérimenter de nouvelles substances et considèrent souvent que les drogues dites naturelles sont moins dangereuses que les drogues synthétiques (OFDT, 2006).

5.1 Législation en France

En France, la classification d'une substance en tant que stupéfiant (drogue illicite) est basée sur une évaluation de sa toxicité, de son intérêt thérapeutique et de son potentiel d'abus et de dépendance par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les directives de l'OMS et de l'Union Européenne peuvent également influencer la classification de certaines drogues comme stupéfiants. La liste française des substances classées comme stupéfiants a été initialement établie à partir des conventions internationales, signées par la France. En raison de sa toxicité modérée et de son potentiel hallucinogène plus faible que les psilocybes, l'*Amanita muscaria* n'est pas répertoriée parmi les espèces stupéifiantes. Elle ne sera pas abordée dans la partie législation.

5.1.1 Cadre légal d'utilisation des champignons hallucinogènes

La France est connue pour avoir une législation stricte en matière de substances hallucinogènes car elle considère à la fois les molécules actives et les sources naturelles de ces substances comme stupéfiants. Par conséquent, le Code de la Santé Publique et le Code Pénal interdisent l'acquisition, la possession, l'utilisation, la production, le transport, la vente et même la cession gratuite de ces substances (Courtecuisse et coll., 2004).

Il existe trois conventions internationales adoptées et signées par la France concernant les substances psychotropes et stupéfiantes :

- La Convention Unique sur les stupéfiants de New York, ayant eu lieu en 1961, modifiée par le Protocole de Genève en 1972,
- La Convention de Vienne de 1971,
- La Convention de Vienne de 1989 de 1989.

Ces conventions requièrent que les états signataires imposent des peines proportionnelles à la gravité des actes liés aux substances stupéfiantes, incluant la culture, la production, la fabrication, l'extraction, la préparation, la détention, l'offre, la mise en vente, la distribution, l'achat, la vente, la livraison, le courtage, l'envoi, l'expédition, le transport, l'importation et l'exportation de ces substances. Les états signataires doivent également sanctionner pénalement toute organisation, direction, financement, blanchissement des revenus obtenus, incitation ou participation à ces actes illicites (OFDT, 2016).

Les textes législatifs et réglementaires français sont nombreux. On retrouve les textes définissant et classant les substances vénéneuses, les textes fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, substances psychotropes, substances toxiques et les précurseurs chimiques. Enfin, on retrouve ceux régissant l'usage de ces substances et fixant les sanctions

en cas de trafic ou d'usage illicite. Dans ce travail, nous nous limiterons aux principaux textes.

Le classement des substances vénéneuses figure dans le Code de la Santé Publique dont le lien est :

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178657/

Les articles concernant principalement les substances chimiques et les plantes à usage pharmaceutique sont listés ci-dessous :

Article L.5132-7

« Les plantes, substances ou préparations vénéneuses sont classées comme stupéfiants ou comme psychotropes ou sont inscrites sur les listes I et II par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »

Article L5132-8

« La production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi de plantes, de substances ou de préparations classées comme vénéneuses sont soumises à des conditions définies par décrets en Conseil d'Etat.

Ces décrets peuvent prohiber toute opération relative à ces plantes et substances ; ils peuvent notamment, après avis des Académies nationales de médecine et de pharmacie, interdire la prescription et l'incorporation dans des préparations de certaines de ces plantes et substances ou des spécialités qui en contiennent.

Les conditions de prescription et de délivrance de telles préparations sont fixées après avis des conseils nationaux de l'ordre des médecins et de l'ordre des pharmaciens. »

Pour les substances stupéfiantes, la Convention de Vienne sert de référence pour toutes les législations nationales. L'arrêté du 22 février 1990 définit, en France, la liste des substances classées comme stupéfiantes. Elles sont regroupées dans 4 annexes donnant la liste des substances. La psilocine et la psilocybine, leurs isomères, leurs sels et les préparations en renfermant figurent dans l'annexe III de la liste des substances stupéfiantes. Les champignons hallucinogènes, « notamment des genres *Stropharia*, *Conocybe* et *Psilocybe* » sont inscrits à l'annexe IV.

Les substances psychotropes sont définies par l'arrêté du 22 février 1990 dont le lien est : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000020690260/1990-06-08/#LEGIARTI000020690260>

Cette liste ne contient que les substances utilisées comme médicaments, contrairement à la liste des substances stupéfiantes qui concernait les substances chimiques d'origine synthétiques et naturelles et les plantes susceptibles d'en contenir.

5.1.2 Dépistage

Il est possible de mesurer la psilocine dans le sang et l'urine. Dans le sang, la psilocybine suit son processus de dégradation évoluant en psilocine. Les taux de psilocybine seront donc faibles et sa dégradation rapide ne permet pas d'obtenir un substrat fiable pour la mise en évidence d'une intoxication.

Dans l'urine, il est possible d'étudier le dérivé glucuroconjugué de la psilocybine. Une méthode de détection de la psilocybine a été mise en place, consistant en la rupture de la liaison

glucuronide par hydrolyse enzymatique, grâce à des B-glucuronidase bactériennes. Le produit d'hydrolyse est ensuite élué sur une colonne en phase solide. Etant thermolabile et de faible poids moléculaire, il est inutilisable pour la spectrométrie de masse. Un dérivé triméthylsilyl a été créé par dérivation au moyen de MSTFA (N-Méthyl-N-triméthylsilyl-trifluoroacétamide), d'un poids moléculaire de 348 Dalton. Ce dernier est facilement identifiable par chromatographie gazeuse ou spectrométrie de masse (Käferstein et coll., 2000).

Pour le moment, il n'existe pas de tests de dépistage salivaire comme pour les autres substances psychoactives telles que le THC, l'alcool ou la cocaïne (Courtecuisse et coll., 2004).

5.1.3 Sanctions encourues

Les champignons hallucinogènes étant considérés comme stupéfiants des sanctions s'appliquent quant à l'acquisition, la détention, l'usage, la production, le transport ou la vente. Selon l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique, les personnes enfreignant cette interdiction et utilisant des substances hallucinogènes risquent une amende allant jusqu'à 3750 euros et une peine de prison d'un an.

Lorsqu'une personne est arrêtée pour détention ou consommation de drogue sans intention de vendre, elle peut recevoir un avertissement. Ce dernier peut être suivi par une ordonnance du juge demandant un suivi médical dans un service d'aide à la personne ou un service de santé. En cas de récidive, le juge peut ordonner une cure de désintoxication ainsi qu'une aide psychologique.

Il est également interdit d'inciter à l'usage et au trafic de champignons hallucinogènes, ainsi que de les présenter avec bonne impression, conformément à l'article L3421-4 du Code de la Santé Publique. Les contrevenants peuvent être condamnés à une amende allant jusqu'à 75 000 euros et une peine de prison pouvant atteindre 5 ans. Enfin, le trafic de champignons hallucinogènes est strictement interdit. Les articles 222-34 et 222-43 du Code Pénal prévoient

des amendes pouvant aller jusqu'à 7 500 000 euros et des peines de prison pouvant aller jusqu'à 30 ans de réclusion criminelle pour les personnes reconnues coupables de ce délit (Site internet 13).

La classification des psychédéliques en tant que stupéfiants rend la recherche particulièrement difficile en France, ce qui explique le manque de travaux scientifiques dans ce domaine. Selon les informations publiées sur le site de l'ANSM, toute activité liée aux stupéfiants et aux psychotropes est interdite, sauf autorisation explicite du directeur général de l'agence.

Les chercheurs et les industriels qui souhaitent obtenir cette autorisation doivent s'adresser à la Direction des Médicaments en Neurologie, Psychiatrie, Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Ophtalmologie, Stupéfiants de l'ANSM. La liste des documents à fournir varie selon la qualité du demandeur (établissement pharmaceutique, industrie chimique, établissement de recherche, etc.) et les substances concernées (stupéfiants ou psychotropes).

5.2 Approvisionnement

5.2.1 Ramassage

Les champignons sont cueillis dans les champs à l'automne, principalement dans les régions des Alpes, Auvergne, Aveyron et Bretagne, en groupe d'amis lors de sorties pédestres ou randonnées, et requièrent un savoir empirique. Les *Psilocybes* poussent souvent dans les terrains acides des crêtes et sont associés aux colchiques et aux bouses de vaches. *Amanita muscaria* est retrouvée en forêt près des conifères et des feuillus.

5.2.2 Achat sur internet

L'achat sur internet est la source d'approvisionnement en champignon hallucinogène la plus fréquente (OFDT, 2002). Dès sa création, Internet a permis le commerce de substances

psychoactives illicites, initialement *via* des sites de commerce numérique, vendant des champignons hallucinogènes. Après leur interdiction dans de nombreux pays européens en 2003, la vente de nouveaux produits de synthèse appelés NPS s'est faite via des sites non affiliés à des magasins physiques puis à partir de 2010 sur des plateformes de vente sur le darknet.

Les plateformes du darknet fournissent majoritairement des produits stimulants mais on peut y retrouver des champignons. Elles ont la réputation de proposer des prix plus bas que ceux des marchés conventionnels (rue ou réseau) et des teneurs en composés psychoactifs plus élevés. Elles utilisent des outils d'anonymisation et un système de notation entre les acheteurs et les vendeurs.

5.2.3 Autoproduction

5.2.3.1 Les kits de culture

Il est possible d'acheter sur Internet des kits pour cultiver soi-même ses champignons. Ils sont composés d'une boîte de culture et d'un sac de culture avec un filtre pour créer un microclimat. Ses kits sont livrés avec un "pain" colonisé par le mycélium d'une espèce de *Psilocybe*, ainsi que de la perlite (roche contenant de l'eau) et de la vermiculite (minéral retenant l'eau). Une fois le "pain" ouvert, arrosé et exposé à des températures chaudes, les champignons peuvent pousser en abondance.

Les vendeurs proposent différentes espèces de champignons, classées en fonction de leur puissance psychoactive, leur rendement et leur facilité de culture. Ils fournissent également des informations sur les temps de colonisation et de fructification ainsi que les températures optimales pour chaque variété.

Pour aider les consommateurs à cultiver leurs champignons dans les meilleures conditions, les vendeurs proposent des accessoires permettant d'améliorer les rendements. Parmi eux on

retrouve le tapis chauffant ou un petit appareil de chauffage pour maintenir une température optimale, un accès à la lumière du soleil indirecte, une protection thermique pour éviter la surcharge du kit de culture, un hygromètre et un thermomètre pour contrôler l'humidité et la température ainsi qu'un brumisateur pour humidifier les parois du kit.

Il est recommandé de manipuler les kits de culture dans un environnement propre ainsi que de porter un masque et des gants pour éviter toute contamination indésirable. Un kit contaminé ne produira pas de champignons ou des champignons non comestibles.

De nombreux protocoles sont décrits sur des sites en ligne, sous forme écrite ou en vidéo.

La pousse des champignons se fait généralement en 2 à 4 semaines et les kits peuvent être réutilisés pour environ 3 récoltes (Site internet 14).

5.2.3.2 Culture à partir de spores

Les sites de vente proposent des options plus avancées pour les cultivateurs expérimentés telles que des spores sous forme d'empreintes, des seringues prêtes à l'emploi ou des flacons contenant des spores en suspension. Cette méthode permet d'obtenir un rendement plus important et une durée de conservation plus longue.

En premier il faut préparer les empreintes de spores avant de les inoculer dans le pain de culture. Il est nécessaire de recueillir les spores dans de l'eau stérilisée puis de remplir une seringue stérile et de la laisser à température ambiante pendant 2 à 3 jours pour que les spores puissent s'hydrater complètement. Les seringues peuvent être conservées dans un sac hermétique à l'air libre ou au réfrigérateur pendant 2 à 6 mois.

Les spores doivent ensuite être inoculées dans un substrat dans des conditions stériles comme des graines de seigle, de riz ou du café, dans une boîte de culture pour permettre leur croissance

en mycélium. Il est recommandé de répartir uniformément les gouttes sur le substrat pour optimiser la colonisation (Sites internet 15 et 16).

5.2.3.3 Culture à partir de sclérotés

Le sclérote est une forme de champignon issue du mycélium, stockant des nutriments pour permettre la survie du champignon en cas de conditions environnementales défavorables.

Les consommateurs récréatifs recherchent cette forme en raison de la présence en composés psychoactifs qu'elle contient. Cette forme est appelée "truffe magique".

Pour créer sa propre culture de sclérote il faut tout d'abord remplir un bocal en verre avec la moitié de substrat, de préférence des graines de gazon. Le contenant doit ensuite être rempli d'eau et laisser reposer pendant 12 heures pour hydrater le substrat. L'excès d'eau doit ensuite être égoutté et le substrat stérilisé dans un autocuiseur avec une pression d'environ un bar pendant une heure. Une fois stérilisé et refroidi, le substrat doit être secoué pour éviter l'agglomération et la formation de grumeaux qui pourrait favoriser la germination des graines de gazon et le développement d'organismes indésirables.

La dernière étape consiste à inoculer le substrat avec des spores préalablement préparés ou achetés dans une seringue, puis secouer le bocal de culture pour les disperser uniformément.

La culture se développera dans un environnement à l'abri du soleil, à une température entre 21 et 25 °C pendant 2 à 4 semaines.

A la fin de cette période, le substrat entièrement colonisé par le mycélium pourra produire des sclérotés. Cependant, il faut attendre environ 3 à 4 mois avant de pouvoir récolter des sclérotés matures (Site internet 16).

5.3 Modes de consommation

5.3.1 Administration

Les psilocybes sont généralement mangés crus, frais ou secs. Ils peuvent aussi être consommés sous forme de préparations en omelette, dans des pâtes ou milkshake. Ils sont généralement accompagnés d'alcool, ce qui diminue l'amertume et amplifie leurs effets. Des infusions peuvent aussi être réalisées et permettent de rendre le goût moins amer. Elles présentent un certain succès malgré une odeur nauséabonde. Ce mode de consommation est surtout utilisé en soirée privée car il nécessite une préparation préalable. Du miel de champignon peut aussi être réalisé avec une macération d'environ 200 à 500 psilocybes dans un kilogramme de miel, ce qui permet la conservation pour des usages répétés.

Dans les modes de consommation moins classiques on retrouve l'utilisation des champignons sous forme de "joints", fumés avec du cannabis pour diminuer l'intensité des effets chez le consommateur.

Selon les enquêtes menées par l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT), les consommateurs poly drogués ont recours à l'association avec du jus d'orange pour atténuer les effets négatifs de la "descente" provoquée par la prise d'hallucinogènes. Le but recherché est d'éviter la fatigue parallèle à la prise de produits stimulants tels que les amphétamines ou l'ecstasy (Raynaud-Maurupt et coll., 2006).

L'amanite tue-mouches est généralement utilisée après séchage à la chaleur ou cuisson. Elle est consommée fumer ou après macération.

5.3.2 Conservation

Après la cueillette, il est recommandé de sécher les champignons pour permettre une conservation de longue durée. Le séchage peut être effectué à l'air libre pendant une semaine, sur des rouleaux de papiers. Comme vu précédemment, les champignons peuvent aussi être conservés dans de l'alcool ou du miel.

5.4 Fréquence d'usage des champignons hallucinogènes

Les substances hallucinogènes sont principalement essayées par des adultes jeunes. Comme le montre la figure 34, issue d'une enquête menée par l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT), menée entre 2017 et 2019, il est possible de quantifier la consommation uniquement pour les champignons et le LSD car ce sont les hallucinogènes les plus répandus dans la population générale. En 2017, 5,3% des personnes âgées de 18 à 64 ans ont déjà consommé ces substances au moins une fois dans leur vie (8,0 % chez les hommes et 2,7 % chez les femmes).

	LSD		Champignons hallucinogènes	
	2014	2017	2014	2017
18-64 ans	2,6	2,7	4,8	5,3
Hommes		4,0		8,0
Femmes		1,4		2,7
17 ans	1,6	1,6	3,8	2,8
Hommes		1,9		3,6
Femmes		1,5		1,9

Figure 34 : Expérimentation de LSD et de champignons hallucinogènes chez des adultes de 18 à 64 ans au cours de leurs vies en pourcentage (Baromètre santé 2014, 2017, ESCAPAD 2014, 2017, OFDT).

D'après une autre enquête, ce niveau est plus élevé chez les 26-34 ans (9,0%), ce qui traduit un fort phénomène générationnel. La consommation au cours de l'année ne concerne pas plus de 0,3 % des 18-64 ans. Elle est maximale entre 18 ans et 25 ans (1,2 %)

Même si l'usage des champignons hallucinogènes est rare en population générale adulte, ils sont les produits illicites les plus expérimentés par les moins de 30 ans, derrière le cannabis.

Les hallucinogènes sont perçus comme ne provoquant pas de dépendance lors d'usages ponctuels. Cette image positive est alimentée par la médiatisation qui leur est accordée et les recherches scientifiques récentes mettant en avant leur potentiel thérapeutique.

Les perceptions autour de ces produits évoluent vers une connotation plus ludique et ils sont de moins en moins utilisés dans un but individuel et davantage associés à des occasions festives.

Il existe différentes fréquences d'usages, chroniques ou cycliques, sur le mois ou l'année. Des consommateurs utilisent les champignons hallucinogènes plusieurs fois à l'automne après les avoir cueillis eux-mêmes ou achetés à quelqu'un d'autre. D'autres consommateurs les utilisent plusieurs fois dans l'année après avoir effectué une préparation permettant leur conservation.

La consommation dans un cadre festif est aussi très répandue. Une enquête menée par l'OFDT en festival de musique électronique a estimé que 55% des participants ont déjà consommé des champignons hallucinogènes dont 12% au cours des trente jours précédents l'enquête.

La même enquête a été réalisée en festival de musique alternative, rave et free parties ; 80% des participants dont 25% avaient consommé des champignons hallucinogènes au cours des trente derniers jours précédents l'enquête.

Ces investigations se sont déroulées en hiver, période où la consommation est plus importante car les champignons sont principalement ramassés à l'automne (Reynaud-Maurupt et coll., 2006).

La consommation des champignons hallucinogènes est aussi retrouvée chez des consommateurs suivant les principes du néo-chamanisme. Ce cadre de pensée a émergé pendant la vague psychédélique aux Etats-Unis et s'est ensuite développé en Occident dans un contexte d'intérêt pour les médecines traditionnelles et d'anthropologie. Les adeptes de cette pratique cherchent à développer leur spiritualité et à entrer en contact avec une nature sacralisée, dans une démarche de développement personnel. Cette pratique est souvent associée à des retraites en Amazonie appelée "tourisme chamanique".

5.5 Prix

Il est rare de trouver des *Psilocybes* d'origine française en vente, mais dans l'espace festif, leur prix est d'environ 10 euros le gramme. Ils peuvent également être vendus en dose collective, avec un pochon de 30 euros pour deux personnes. Pour les champignons, en général, il faut compter environ 15 à 20 euros pour une dose, quelle que soit la variété.

Lors d'un achat sur internet, il est possible de les obtenir à un prix plus bas d'environ 6 euros pour un gramme. Enfin, pour ceux qui souhaitent cultiver leurs propres champignons, une seringue et un bac de culture coûtent environ 50 euros (Figure 35).



CATÉGORIES

Seedshop

Headshop

Vaporshop

Healthshop

Smartshop

Shroomshop

Top 10 Champignons Hallucinogènes
Top 10 Truffes Magiques

Kit De Culture De Champignons Hallucinogènes
Truffes Magiques
Microdosing
Seringues De Spores
Empreintes De Spores



KIT DE CULTURE FRESH MUSHROOMS 'MCKENNAI'

★★★★★ (1218)

Ajouter à la liste d'envies

Le parrain de cette variété de *Psilocybe cubensis* est l'auteur, enseignant, chercheur et psychonaute Terence McKenna. Une rumeur veut que cette variété de *Psilocybe cubensis* soit encore plus puissante que la célèbre *Copelandia cyanescens* ("Hawaiian"). Ses effets hautement philosophiques avec un fort aspect visuel sont un régal pour les psychonautes plus expérimentés.

€49,95 €37,46 TTC

En stock

En Acheter 3

Promo - 5%

En Acheter 5

Promo - 10%

Figure 35 : Capture d'écran du site internet Zamnesia proposant des kits de culture de champignons <https://www.zamnesia.fr/94-champignons-magiques/97-kit-culture-champignons-magique>. Consulté le 23 avril 2023

Il n'a pas été retrouvé de prix pour les *Amanita muscaria*, la consommation étant moins répandue que pour les *Psilocybes* et l'usage le plus souvent associé à une cueillette du consommateur.

5.6 Conséquences sanitaires et sociales

Les conséquences sanitaires et sociales de l'utilisation de substances naturelles hallucinogènes peuvent être classées en trois catégories principales.

Le premier thème est sanitaire et concerne l'expérience du bad trip, pouvant être associé à un contexte de prise inappropriée ou à un surdosage. Il est généralement résolu sans séquelles. Le bad trip peut survenir avec toutes les substances hallucinogènes naturelles. Il est caractérisé comme un épisode d'angoisse profonde, généré par un délire psychotique transitoire, par un sentiment de lucidité extrême ou par une mauvaise réaction face à une situation inattendue.

Pour éviter sa survenue, il est recommandé de veiller au dosage du produit, de consommer dans un contexte approprié, dans un lieu non confiné, avec des personnes de confiance et de ne consommer que quand l'état psychologique le permet.

Le deuxième thème est celui des accidents et des risques d'accidents, ainsi que la soumission involontaire pouvant être provoquée par la prise de ces substances.

Le dernier thème est le seul pouvant être qualifié de conséquence sociale et concerne la modification du rapport à autrui. Les consommateurs ont tendance à percevoir les effets de ces substances comme principalement positifs, tels qu'une meilleure sociabilité, une sérénité accrue, une désinhibition persistante et une plus grande capacité d'empathie.

Certains considèrent que la prise de substances naturelles implique moins de risques que celle de substances synthétiques, mais cela n'est pas unanime. Plusieurs arguments vont en faveur de cette idée. Le premier est lié à une vision idéalisée de la nature et implique que tout ce qui vient de la nature est meilleur que ce qui est artificiellement créé par l'homme. Les autres arguments sont plus pragmatiques et consistent à souligner que les produits naturels ne contiennent pas de produits de coupe, qu'ils peuvent être obtenus sans recourir au marché noir et qu'ils ont une tradition culturelle qui les rend plus légitimes (Rapport TREND OFDT, 2004).

Dans ce travail, nous avons abordé l'usage des *Psilocybes* et de l'*Amanita muscaria*, en analysant leurs utilisations dans le passé et dans les sociétés chamaniques, leurs usages récréatifs ainsi que le potentiel thérapeutique que présentent les molécules issues de ces espèces.

Les champignons hallucinogènes ont été utilisés à des fins rituelles, spirituelles et thérapeutiques depuis de nombreuses années. Des preuves historiques et archéologiques ont permis de retracer leur utilisation depuis des millénaires, soulignant leur importance et leur présence persistante dans les sociétés humaines. La consommation d'hallucinogènes était un moyen d'atteindre des états de conscience supérieurs pour se rapprocher des Dieux. Ces champignons étaient consommés de manière organisée et faisaient partie intégrante de la culture de ces civilisations.

Avec l'Occidentalisation du monde, ils sont devenus populaires en raison de leurs effets psychédéliques. Aujourd'hui, la consommation de champignons hallucinogènes est principalement utilisée à des fins récréatives et n'est plus étroitement liée à une culture ou à une tradition spécifique. Les consommateurs sont variés et appartiennent à des classes sociales et d'âges différents. Les pratiques de consommation sont multiples et influencées par les préférences des utilisateurs et leurs intentions. Les champignons sont faciles d'accès sur Internet et ne nécessitent pas de conditions de croissances très strictes, ce qui les rend relativement accessibles. De plus, leur statut de substances naturelles laisse penser aux usagers que leur consommation implique moins de risques que les substances synthétiques.

Les molécules actives extraites de ces champignons ont pu être étudiées par la communauté scientifique et sont désormais bien connues. Leurs principaux effets indésirables ainsi que leur pharmacocinétique et pharmacodynamie ont été largement décrits, permettant leur utilisation

dans différents essais cliniques. Les études sur la psilocybine ont montré un réel potentiel dans la prise en charge de certaines pathologies psychiatrique et neurologique. Les études décrites précédemment ont montré une amélioration significative des différents symptômes notamment dans la prise en charge de l'anxiété et de la dépression mais aussi dans des troubles difficiles à traiter comme les algies vasculaires de la face ou les TOC. Pour l'acide iboténique et le muscimol, l'étude de leurs potentialités thérapeutiques est encore faible. Les recherches sur les propriétés thérapeutiques de ces molécules sont moins avancées que celles sur la psilocybine mais restent toutefois prometteuses.

Le potentiel de ces différentes molécules nécessite d'être approfondi pour mieux comprendre les mécanismes d'actions et ainsi optimiser leurs utilisations dans le domaine médical en minimisant les risques. Une approche multidisciplinaire pourrait être utile pour mieux comprendre les effets, les bénéfices potentiels ainsi que les risques associés à leur utilisation.

L'utilisation des champignons hallucinogènes en thérapeutique soulève un certain nombre de défis juridiques, éthiques et réglementaires. Actuellement, de nombreux pays, dont la France, ont des lois très strictes sur l'utilisation de ces substances, ce qui limite la recherche. Pour exploiter pleinement le potentiel thérapeutique de ces classes de champignons, il serait nécessaire de repenser les cadres juridiques.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Alice DREYFUS

TITRE :

LES CHAMPIGNONS HALLUCINOGENES : USAGES RECREATIFS, USAGES ANCIENS ET POTENTIALITES THERAPEUTIQUES.

CONCLUSION :

L'étude des champignons et leur consommation remontent à des millénaires. Ce travail a permis d'explorer l'utilisation des Psilocybes et de l'Amanita muscaria, en examinant leur utilisation passée dans les sociétés chamaniques, leur usage récréatif et leur potentiel thérapeutique. Les champignons hallucinogènes ont une longue histoire d'utilisation rituelle, spirituelle et thérapeutique. Autrefois encadrée et faisant partie intégrante de la culture, leur consommation est désormais plus répandue et moins liée à une tradition spécifique. Les consommateurs proviennent de divers horizons sociaux et d'âges différents, et les pratiques de consommation sont influencées par les préférences individuelles. L'accessibilité des champignons hallucinogènes sur Internet, ainsi que leur statut de substance naturelle, contribuent à leur popularité. Les molécules psychoactives présentes dans ces champignons ont été étudiées et leurs effets indésirables, leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie sont bien connus, ce qui a ouvert la voie à des essais cliniques. Les études sur la psilocybine ont montré son potentiel dans le traitement de diverses affections psychiatriques et neurologiques, mais les recherches sur l'acide iboténique et le muscimol restent limitées. Il est essentiel de continuer à approfondir la recherche pour mieux comprendre les mécanismes d'action et optimiser leur utilisation thérapeutique tout en minimisant les risques. Les défis juridiques, éthiques et réglementaires entourant l'utilisation thérapeutique des champignons hallucinogènes nécessitent une réflexion et une réforme des cadres juridiques existants. En conclusion, malgré ces défis, il est important de poursuivre une approche multidisciplinaire pour mieux comprendre les effets, les bénéfices potentiels et les risques associés à l'utilisation thérapeutique de ces champignons.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13/06/23

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



Pr Michel SÈVE

Bello MOUHAMADOU

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

BIBLIOGRAPHIE

Sites internet

Site 1 : Eléments de mycologie microscopique. (s. d.). siteany78.org, consulté le 16 avril 2023.

Site 2 : Wikipedia contributors. (2022, 7 juillet). *Psilocybe mexicana*. Wikipedia.
https://en.wikipedia.org/wiki/Psilocybe_mexicana#/media/File:Psilocybe_mexicana_Veracruz.jpg, consulté le 16 avril 2023.

Site 3 : Guillaume, P. (s. d.-a). MycoDB : Fiche de *Psilocybe cyanescens*.
<https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Psilocybe&espece=cyanescens>, consulté le 17 avril 2023.

Site 4 : Guillaume, P. (s. d.-c). MycoDB : Fiche de *Psilocybe cubensis*.
<https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Psilocybe&espece=cubensis>, consulté le 17 avril 2023.

Site 5 : *Psilocybe zapotecorum* (A Field Guide For Identifying Mushrooms In Panama, Costa Rica and Colombia) · iNaturalist. (s. d.). iNaturalist.
https://www.inaturalist.org/guide_taxa/1350377, consulté le 17 avril 2023.

Site 6 : Contributeurs aux projets Wikimedia. (2018). *Psilocybe aztecorum*. *fr.wikipedia.org*.
https://fr.wikipedia.org/wiki/Psilocybe_aztecorum#/media/Fichier:Psilocybe_aztecorum_18390_crop.jpg, consulté le 18 avril 2023.

Site 7 : Tryptamine from Tryptophan - [www.rhodium.ws]. (s. d.).
<https://erowid.org/archive/rhodium/chemistry/tryptophan.html>, consulté le 18 avril 2023.

Site 8 : Contributeurs aux projets Wikimedia. (2020a). Bécocystine. *fr.wikipedia.org*.
https://fr.wikipedia.org/wiki/B%C3%A9ocystine#/media/Fichier:Baeocystin_Formula_V.1.svg, consulté le 18 avril 2023.

Site 9 : *Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur.* (2017, 17 avril). Pharmacorama. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutaminergique/acide-gamma-amino-butyrique-gaba-inhibiteur/#:~:text=R%C3%A9cepteurs%20et%20effets,au%20niveau%20de%20la%20r%C3%A9tine>, consulté le 23 mai 2023

Site 10 : Caroleone. (2019, 20 juin). Tlalocan de Tepantitla. La Grande Déesse de Teotihuacan. coco Magnanville. <http://cocomagnanville.over-blog.com/2019/06/tlalocan-de-tepantitla.la-grande-deesse-de-teotihuacan.html>, consulté le 24 avril 2023.

Site 11 : HIDDEN IN PLAIN SIGHT. (s. d.). HIDDEN IN PLAIN SIGHT. <https://www.mushroomstone.com/>, consulté le 24 avril 2023.

Site 12 : Sandoz Pharmaceutical Begins Selling Psilocybin Under the Trade Name Indocybin. (2019, août 15). Psychedelic Science Review. https://psychedelicreview-com.translate.google.com/event/sandoz-pharmaceutical-manufacturesindocybin/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=sc, consulté le 24 avril 2023.

Site 13 : Le dico des drogues - Champignons hallucinogènes - Drogues Info Service. (s. d.). <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Champignons-hallucinogenes>, consulté le 10 mai 2023

Site 14 : Comment Cultiver Zamnesia Kits De Culture De Champignons Magiques. (2022, 25 mai). Zamnesia. <https://www.zamnesia.fr/content/437-instructions-kits-de-culture-zamnesia>, consulté le 10 mai 2023

Site 15 : Flacons De Spores – Un Bon Moyen De Cultiver Des Champignons Magiques - Zamnesia Blog [Internet]. Available from: <https://www.zamnesia.fr/blog-utiliser-un-flacon-de-spores-n1597>, consulté le 10 mai 2023

Site 16 : Kit de Culture Fresh Mushrooms « McKennaii » . (s. d.-b). Zamnesia. <https://www.zamnesia.fr/3721-fresh-mushrooms-mckennaii.html>, consulté le 10 mai 2023

Articles

Benjamin, D. R. (1992). Mushroom Poisoning in Infants and Children : The *Amanita Pantherina/Muscaria* Group. *Journal of toxicology*, 30(1), 13-22.
<https://doi.org/10.3109/15563659208994442>

Beug M, Bigwood J (1982) Psilocybin and psilocin levels in twenty species from seven genera of wild mushrooms in the Pacific Northwest, USA. *J Ethnopharmacol.* 5(3): 271- 85

Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J., Wilcox, C., Barbosa, P., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence : A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 289-299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>

Bogenschutz, M. P., & Johnson, M. P. (2016). Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 64, 250-258.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.03.002>

Brown, R., Nicholas, C. R., Cozzi, N. V., Gassman, M., Cooper, K., Müller, D. J., Thomas, C., Hetzel, S., Henriquez, K. M., Ribaldo, A., & Hutson, P. R. (2017). Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(12), 1543-1554. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0540-6>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M. A. P., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V., & 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)

Carboué, Q. ; Lopez, M. *Amanita muscaria* : Écologie, chimie, mythes. *Encyclopédie* 2021, 1, 905-914. <https://doi.org/10.3390/encyclopédie1030069>

Casselton, L. A., & Olesnicky, N. S. (1998). Molecular Genetics of Mating Recognition in Basidiomycete Fungi. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62(1), 55-70.
<https://doi.org/10.1128/membr.62.1.55-70.1998>

Cheze, M., Deveaux, M., & Pépin, G. (2005). Identification et dosage de toxiques végétaux par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS). *Revue de la littérature et expérience du laboratoire Toxlab. ata-journal*. <https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2005/01/ata2005107.pdf>

Chambon, O. (2009). *La médecine psychédélique : le pouvoir thérapeutique des hallucinogènes*. Eds Les Arènes, 396 pp.

Chavot, P. (2005). *Le champignon des dieux*. Eds Dervy, 280 pp.

Courtecuisse, R. (2004). Champignons hallucinogènes d'Europe et des Amériques : mise au point mycologique et toxicologique | *Annales de Toxicologie Analytique*. [edpsciences.org. https://www.ata-journal.org/articles/ata/abs/2004/01/ata20041p36/ata20041p36.html](https://www.ata-journal.org/articles/ata/abs/2004/01/ata20041p36/ata20041p36.html)

David, D. J., & Gardier, A. M. (2016). Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*, 42(3), 255-263.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>

De Lestrangé, A. (2016). De l'usage de quelques plantes hallucinogènes chez les voyageurs, les écrivains, les artistes et les médecins. *Inter : Art actuel*, 123, 42-47.
<https://www.erudit.org/fr/revues/inter/2016-n123-inter02494/81833ac.pdf>

Demanget, M. (2013). Baud Sébastien et Christian Ghasarian (éds), *Des plantes psychotropes. Initiations, thérapies et quêtes de soi*. *Journal de la Société des Américanistes*, 99(1), 219-223. <https://doi.org/10.4000/jsa.12697>

Dinis-Oliveira, R. J. (2017b). Metabolism of psilocybin and psilocin : clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, 49(1), 84-91.
<https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228>

Erowid Online Books : « TIHKAL » - # 18 4-HO-DMT. (s.d).
https://www.erowid.org/library/books_online/tihkal/tihkal18.shtml

Escande, G. (2001). L'usage de psychotropes : entre sauvagerie et enculturation.
Psychotropes, 7(1), 19. <https://doi.org/10.3917/psyt.071.0019>

Eyssartier, G., & Roux, P. (2017). Guide des champignons - France et Europe - 4e édition.
Eds Belin, 1151 pp.

Glennon, R. A., Dukat, M., Grella, B., Hong, S. S., Costantino, L., Teitler, M., Smith, C. E., Egan, C., Davis, K., & Mattson, M. V. (2000). Binding of β -carbolines and related agents at serotonin (5-HT₂ and 5-HT_{1A}), dopamine (D₂) and benzodiazepine receptors. *Drug and Alcohol Dependence*, 60(2), 121-132. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(99\)00148-9](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(99)00148-9)

Gielen, M. (2010). Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate. *M S-medicine Sciences*, 26(1), 65-72. <https://doi.org/10.1051/medsci/201026165>

Griffiths, R. R., Johnson, M. P., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. G., Richards, B. K., 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>

Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>

G, S., & Käferstein, H. (2000). Detection of psilocin in body fluids. *Forensic Science International*, 113(1-3), 403-407. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(00\)00213-9](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(00)00213-9)

Guzmán, G., Allen, J. W., & Gartz, J. (2000). A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion. A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion., 14, 189-280.

Heim, R., Wasson, R. G., & Hofmann, A. (1958). Les champignons hallucinogènes du Mexique : études ethnologiques, taxinomiques, biologiques, physiologiques et chimiques. Eds du Muséum, 445 pp.

Heim, R. (1956). Note sur des Champignons divinatoires utilisés dans les rites des Indiens Mazatèques. *Journal d'agriculture tropicale et de botanique appliquée*, 3(5), 320-325.

Heiss, J. D., Argersinger, D. P., Theodore, W. H., Butman, J. A., Sato, S., & Khan, O. (2019). Convection-Enhanced Delivery of Muscimol in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Neurosurgery*, 85(1), E4-E15. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy480>

Hudson, H. J. (1991). *Fungal Biology*. CUP Archive. Eds *Modern Mycology*, 380 pp.

Johnston, G. A., Chebib, M., Duke, R. K., Fernandez, S. G., Hanrahan, J. R., Hinton, T. G., & Mewett, K. N. (2009). Herbal Products and GABA Receptors. Dans *Elsevier eBooks* (p. 1095-1101). <https://doi.org/10.1016/b978-008045046-9.00868-8>

Kelmendi, B., Kichuk, S.A., DePalmer, G., Maloney, G., Terence, H.W., Ching, A., Belser, A., Pittenger, C. (2022). Single-dose psilocybin for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder : A case report

Kraehenmann, R., Schmidt, A., Friston, K. J., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2016). The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage : Clinical*, 11, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.009>

Levy, R., Lang, A. E., Dostrovsky, J. O., Pahapill, P. A., Romas, J. S., Saint-Cyr, J. A., Hutchison, W. D., & Lozano, A. M. (2001). Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse parkinsonian symptoms. *Brain*, 124(10), 2105-2118. <https://doi.org/10.1093/brain/124.10.2105>

López-Giménez, J. F., & González-Maeso, J. (2017). Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. Dans *Current topics in behavioral neurosciences* (p. 45-73). Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/7854_2017_478

Lowe, H. J., Toyang, N. J., 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>

McLaughlin, D. W., Hibbett, D. S., Lutzoni, F., Spatafora, J. W., & Vilgalys, R. (2009b). The search for the fungal tree of life. *Trends in Microbiology*, 17(11), 488-497.

<https://doi.org/10.1016/j.tim.2009.08.001>

Moore, D., & Frazer, L. N. (2007). *Essential Fungal Genetics*. Springer Science & Business Media. Eds Springer Science & Business Media, 358 pp.

Moreno, F. A. (2021, 4 février). Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatrist.com*.

<https://www.psychiatrist.com/jcp/ocd/safety-tolerability-efficacy-psilocybin-patients-obsessive/>

Obermaier, S., & Müller, M. (2020). Ibotenic Acid Biosynthesis in the Fly Agaric Is Initiated by Glutamate Hydroxylation. *Angewandte Chemie*, 59(30), 12432-12435.

<https://doi.org/10.1002/anie.202001870>

Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*, 7(4), 357-364. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>

Perrin, M. (2010). *Le chamanisme*. Presses Universitaires de France - PUF.

Rampolli, F. I., Kamler, P., Carlino, C. C., & Bedussi, F. (2021). The Deceptive Mushroom : Accidental *Amanita muscaria* Poisoning. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, LATEST ONLINE. https://doi.org/10.12890/2021_002212

Rivest, J. (2017). *La détresse des personnes atteintes de cancer : un incontournable dans les soins*. Gouvernement du Québec

Ross, S. L., Bossis, A. P., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B. H., Mennenga, S. E., Belser, A. B., Kalliontzi, K., Babb, J. S., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. P. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer : a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>

Schindler, E. A. D., Gottschalk, C., Weil, M. J., Shapiro, R., Wright, D., & Sewell, R. (2015). Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache : Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *Journal of Psychoactive Drugs*, 47(5), 372-381. <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1107664>

Schulte, E. R. (2005). *Les plantes des dieux*. Eds du Lezard, 208 pp.

Sewell, R. D. E., Halpern, J. H., & Pope, H. G. (2006). Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*, 66(12), 1920-1922. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219761.05466.43>

Stamets, P. (2011). *Growing Gourmet and Medicinal Mushrooms*. Eds Ten Speed Press, 586 pp.

Stebelska, K. (2016). Assays for Detection of Fungal Hallucinogens Such as Psilocybin and Psilocin. Elsevier eBooks, 909-926. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800212-4.00084-4>

Stebelska, K. (2013). Fungal Hallucinogens Psilocin, Ibotenic Acid, and Muscimol. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35(4), 420-442. <https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e31828741a5>

Sueur, C., Benezech, A., Deniau, D., Lebeau, B., & Ziskind, C. (1999). Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Partie 1 Revue de la littérature. *Toxibase*, 1-28.

Tieman, D. M., Taylor, M. P., Schauer, N., Fernie, A. R., Hanson, A. D., & Klee, H. J. (2006). Tomato aromatic amino acid decarboxylases participate in synthesis of the flavor volatiles 2-phenylethanol and 2-phenylacetaldehyde. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(21), 8287-8292. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602469103>

Trueb, L. (2013, août 14). Intoxication par les champignons. *Revue Medicale Suisse*.
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-394/intoxication-par-les-champignons>

Van Court, R. C., Wiseman, M. S., Meyer, K., Ballhorn, D. J., Amses, K. R., Slot, J. C., Dentinger, B. T. M., Garibay-Orijel, R., & Uehling, J. (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>

Vargas, A. C., Pereira, L., Barroso, M., & Gallardo, E. (2020). Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases—A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines*, 8(9), 331.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines8090331>

Von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder : a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 56, 101809.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>

Wieczorek, M. (2014). The effect of particular active substances of hallucinogenic *Acta Universitatis Lodziensis*. <https://doi.org/10.2478/fobio-2014-0014>

ANNEXES

INVENTAIRE DE BECK POUR LA DÉPRESSION

Nom : _____ Date : _____ Résultat : _____

Ceci est un questionnaire contenant plusieurs groupes de phrases. Pour chacun des groupes :

1. Lisez attentivement toutes les phrases.
2. Placez un «X» dans la parenthèse à côté de la phrase qui décrit le mieux comment vous vous sentez depuis une semaine et dans le moment présent.
3. Si plusieurs phrases vous conviennent, placez un «X» à chacune.

1.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas triste. Je me sens morose ou triste. Je suis morose ou triste tout le temps et je ne peux pas me remettre d'aplomb. Je suis tellement triste ou malheureux(se) que cela me fait mal. Je suis tellement triste ou malheureux(se) que je ne peux plus le supporter.	11.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant que je le suis d'habitude. Je deviens contrarié(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'en temps ordinaire. Je me sens irrité(e) tout le temps. Je ne suis plus irrité(e) du tout par les choses qui m'irritent habituellement.
2.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas particulièrement pessimiste ou découragé(e) à propos du futur. Je me sens découragé(e) à propos du futur. Je sens que je n'ai rien à attendre du futur. Je sens que je n'arriverai jamais à surmonter mes difficultés. Je sens que le futur est sans espoir et que les choses ne peuvent pas s'améliorer.	12.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas perdu intérêt aux autres. Je suis moins intéressé(e) aux autres maintenant qu'auparavant. J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiment pour eux. J'ai perdu tout mon intérêt pour les autres et je ne me soucie pas d'eux du tout.
3.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne sens pas que je suis un échec. Je sens que j'ai échoué plus que la moyenne des gens. Je sens que j'ai accompli très peu de choses qui aient de la valeur ou une signification quelconque. Quand je pense à ma vie passée, je ne peux voir rien d'autre qu'un grand nombre d'échecs. Je sens que je suis un échec complet en tant que personne (parent, mari, femme).	13.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je prends des décisions aussi bien que d'habitude. J'essaie de remettre à plus tard mes décisions. J'ai beaucoup de difficultés à prendre des décisions. Je ne suis pas capable de prendre des décisions du tout.
4.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas particulièrement mécontent(e). Je me sens «tanné(e)» la plupart du temps. Je ne prends pas plaisir aux choses comme auparavant. Je n'obtiens plus de satisfaction de quoi que ce soit. Je suis mécontent(e) de tout.	14.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas l'impression de paraître pire qu'auparavant. Je m'inquiète de paraître vieux(vieille) et sans attrait. Je sens qu'il y a des changements permanents dans mon apparence et que ces changements me font paraître sans attrait. Je me sens laid(e) et répugnant(e).
5.	0 () 1 () 1 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas particulièrement coupable. Je me sens souvent mauvais(e) ou indigne. Je me sens plutôt coupable. Je me sens mauvais(e) et indigne presque tout le temps. Je sens que je suis très mauvais(e) ou très indigne.	15.	0 () 1 () 1 () 2 () 3 ()	Je peux travailler pratiquement aussi bien qu'avant. J'ai besoin de faire des efforts supplémentaires pour commencer à faire quelque chose. Je ne travaille pas aussi bien qu'avant. J'ai besoin de me pousser fort pour faire quoi que ce soit. Je ne peux faire aucun travail.
6.	0 () 1 () 2 () 3 () 3 ()	Je n'ai pas l'impression d'être puni(e). J'ai l'impression que quelque chose de malheureux peut m'arriver. Je sens que je suis ou serai puni(e). Je sens que je mérite d'être puni(e). Je veux être puni(e).	16.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je peux dormir aussi bien que d'habitude. Je me réveille plus fatigué(e) que d'habitude. Je me réveille 1-2 heures plus tôt que d'habitude et j'ai de la difficulté à me rendormir. Je me réveille tôt chaque jour et je ne peux dormir plus de cinq heures.
7.	0 () 1 () 1 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même. Je suis déçu(e) de moi-même. Je ne m'aime pas. Je suis dégoûté(e) de moi-même. Je me hais.	17.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude. Je me fatigue plus facilement qu'avant. Je me fatigue à faire quoi que ce soit. Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.
8.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 ()	Je ne sens pas que je suis pire que les autres. Je me critique pour mes faiblesses et mes erreurs. Je me blâme pour mes fautes. Je me blâme pour tout ce qui m'arrive de mal.	18.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Mon appétit est aussi bon que d'habitude. Mon appétit n'est plus aussi bon que d'habitude. Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. Je n'ai plus d'appétit du tout.
9.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 () 3 ()	Je n'ai aucune idée de me faire du mal. J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution. Je sens que je serais mieux mort(e). Je sens que ma famille serait mieux si j'étais mort(e). J'ai des plans définis pour un acte suicidaire. Je me tuerais si je le pouvais.	19.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas perdu beaucoup de poids (si j'en ai vraiment perdu dernièrement). J'ai perdu plus de 5 livres. J'ai perdu plus de 10 livres. J'ai perdu plus de 15 livres.
10.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne pleure pas plus que d'habitude. Je pleure plus maintenant qu'auparavant. Je pleure tout le temps maintenant. Je ne peux plus m'arrêter. Auparavant, j'étais capable de pleurer mais maintenant je ne peux pas pleurer du tout, même si je le veux.	20.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus préoccupé(e) de ma santé que d'habitude. Je suis préoccupé(e) par des maux ou des douleurs, ou des problèmes de digestion ou de constipation. Je suis tellement préoccupé(e) par ce que je ressens ou comment je me sens qu'il est difficile pour moi de penser à autre chose. Je pense seulement à ce que je ressens ou comment je me sens.
			21.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai noté aucun changement récent dans mon intérêt pour le sexe. Je suis moins intéressé(e) par le sexe qu'auparavant. Je suis beaucoup moins intéressé(e) par le sexe maintenant. J'ai complètement perdu mon intérêt pour le sexe.

Source : <https://tccmontreal.files.wordpress.com/2015/08/inventaire-de-beck-pour-la-dc3a9pression.pdf>.

Consulté le 31 mai 2023.

Imaginons la situation suivante : dans quelques instants, vous allez participer à une compétition ou passer un concours dont le résultat est particulièrement important pour vous et la suite de votre carrière.

Ci-après figurent un certain nombre de déclarations que les gens utilisent souvent pour se décrire. Lisez chacun des énoncés et cochez la case appropriée de droite qui semble décrire le mieux ce que vous ressentez dans cette situation. Il n'existe ni bonnes ni mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur chacun des points. Répondez à toutes les questions et ne cochez qu'une case pour chacune d'entre elles.

En ce moment, dans cette situation :	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1. Je me sens calme.	1	2	3	4
2. Je me sens en sécurité.	1	2	3	4
3. Je suis tendu(e).	1	2	3	4
4. Je me sens surmené(e).	1	2	3	4
5. Je me sens tranquille.	1	2	3	4
6. Je me sens ému(e), bouleversé(e).	1	2	3	4
7. Je m'inquiète à l'idée de malheurs possibles.	1	2	3	4
8. Je me sens comblé(e).	1	2	3	4
9. Je me sens effrayé(e).	1	2	3	4
10. Je me sens bien, à l'aise.	1	2	3	4
11. Je me sens sûr(e) de moi.	1	2	3	4
12. Je me sens nerveux(e).	1	2	3	4
13. Je suis agité(e).	1	2	3	4
14. Je me sens indécis(e).	1	2	3	4
15. Je suis détendu(e).	1	2	3	4
16. Je me sens satisfait(e).	1	2	3	4
17. Je suis inquiet(e).	1	2	3	4
18. Je me sens troublé(e).	1	2	3	4
19. Je sens que j'ai les nerfs solides.	1	2	3	4
20. Je me sens dans de bonnes dispositions.	1	2	3	4

Ce questionnaire valide des impressions jamais réalisées d'un professionnel. Vous pouvez modifier vos résultats à votre médecin ou psychologue.

NOM/ID : Obligatoire : Homme Femme Score :

Né(e). le : Date du test :



En général, dans mon quotidien :

	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21. Je me sens dans de bonnes dispositions.	1	2	3	4
22. Je me sens nerveux(se) et agité(e).	1	2	3	4
23. Je me sens content(e) de moi-même.	1	2	3	4
24. Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être.	1	2	3	4
25. J'ai l'impression d'être un(e) raté(e).	1	2	3	4
26. Je me sens reposé(e).	1	2	3	4
27. Je suis d'un grand calme.	1	2	3	4
28. Je sens que les difficultés s'accroissent au point où je n'arrive pas à les surmonter.	1	2	3	4
29. Je m'en fais trop pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine.	1	2	3	4
30. Je suis heureux(se).	1	2	3	4
31. J'ai des pensées troublantes.	1	2	3	4
32. Je manque de confiance en moi.	1	2	3	4
33. Je me sens en sécurité.	1	2	3	4
34. Prendre des décisions m'est facile.	1	2	3	4
35. Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation.	1	2	3	4
36. Je suis satisfait(e).	1	2	3	4
37. Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent.	1	2	3	4
38. Je prends les déceptions tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit.	1	2	3	4
39. Je suis une personne qui a les nerfs solides.	1	2	3	4
40. Je deviens tendu(e) ou bouleversé(e) quand je songe à mes préoccupations et à mes intérêts récents.	1	2	3	4

Ce questionnaire est à titre informatif et ne constitue pas un diagnostic. Pour toute information, contactez votre médecin traitant.

Obligatoire : Homme Femme Score :

NOM/ID :

Né(e). le :

Date du test :

Date du test :

NOM/ID :

Homme

Femme

Né(e). le :

Qualité du sommeil au cours du mois dernier :

- Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps pour vous endormir chaque soir ?.....
- Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn ?.....
- Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?.....

Nombre de minutes :

Endormissements < à 30 mn ?

Qualité du sommeil...

Habituellement, la fatigue modifie la nature et/ou l'intensité de mes ressentis : **Influence de la fatigue**

Résultats :

Vous pouvez enregistrer ce pdf sous un nouveau nom de fichier (format .pdf) pour conserver vos réponses et/ou les transmettre à un tiers de confiance.

STAI-Y₁_{ETAT}



STAI-Y₂_{TRAIT}



Ce double modèle de l'anxiété : temporaire (STAI-Yétat) et/ou stable (STAI-Ytrait) est sous tendu par des activités cérébrales distinctes. L'anxiété trait s'associe à une modification de la structure de la matière grise du cortex frontal médian (illustration en rouge). L'anxiété état est corrélée au seul changement de connectivité de régions plus postérieures - cuneus, precuneus (vert), lobe pariétal - (Saviola et al. 2020). Cela a des implications concrètes dans la prise en charge de l'anxiété par les techniques de neuromodulation non invasives. La méditation, le biofeedback HRV ou le Neurofeedback cibleront alors les cortex concernés.

STAI-Y2 Trait anxiety

STAI-Y1 State anxiety

Source : <https://institutneurosport.com/questionnaire-stai-y-etat-trait-desktop.pdf>

Consulté le 31 mai 2023

POMS-F	NOM	Prénom	
	Date de naissance	Sexe	F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
	Autre	Date de passation	

La liste de mots suivante décrit des sentiments ou des états que les gens éprouvent. Lisez attentivement chaque mot et entourez le chiffre qui correspond le mieux à ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine écoulée, aujourd'hui y compris. Les chiffres correspondent à l'échelle suivante :

0 = Pas du tout 1 = Un peu 2 = Modérément 3 = Beaucoup 4 = Extrêmement

Merci de répondre pour tous les mots.

1- Amical	0	1	2	3	4	33- Plein de ressentiment	0	1	2	3	4
2- Tendu	0	1	2	3	4	34- Nerveux	0	1	2	3	4
3- En colère	0	1	2	3	4	35- Seul	0	1	2	3	4
4- Lessivé	0	1	2	3	4	36- Minable	0	1	2	3	4
5- Malheureux	0	1	2	3	4	37- La pensée embrouillée	0	1	2	3	4
6- Les idées claires	0	1	2	3	4	38- Joyeux	0	1	2	3	4
7- Plein de vie	0	1	2	3	4	39- Amer	0	1	2	3	4
8- Confus	0	1	2	3	4	40- Épuisé	0	1	2	3	4
9- Plein de regrets	0	1	2	3	4	41- Anxieux	0	1	2	3	4
10- Manque de confiance	0	1	2	3	4	42- Combatif	0	1	2	3	4
11- Apathique	0	1	2	3	4	43- Aimable	0	1	2	3	4
12- Irrité	0	1	2	3	4	44- Lugubre	0	1	2	3	4
13- Attentionné vis à vis d'autrui	0	1	2	3	4	45- Désespéré	0	1	2	3	4
14- Triste	0	1	2	3	4	46- Léthargique	0	1	2	3	4
15- Actif	0	1	2	3	4	47- Révolté	0	1	2	3	4
16- Enervé	0	1	2	3	4	48- Impuissant	0	1	2	3	4
17- Grognon	0	1	2	3	4	49- Las	0	1	2	3	4
18- Cafardeux	0	1	2	3	4	50- Perplexe	0	1	2	3	4
19- Énergique	0	1	2	3	4	51- Alerte	0	1	2	3	4
20- Paniqué	0	1	2	3	4	52- Trompé	0	1	2	3	4
21- Sans espoir	0	1	2	3	4	53- Furieux	0	1	2	3	4
22- Détendu	0	1	2	3	4	54- Efficace	0	1	2	3	4
23- Indigne	0	1	2	3	4	55- Confiant	0	1	2	3	4
24- Rancunier	0	1	2	3	4	56- Plein d'énergie	0	1	2	3	4
25- Compréhensif	0	1	2	3	4	57- De mauvaise humeur	0	1	2	3	4
26- Mal à l'aise	0	1	2	3	4	58- Sans valeur	0	1	2	3	4
27- Agité	0	1	2	3	4	59- Négligent	0	1	2	3	4
28- Incapable de concentration	0	1	2	3	4	60- Insouciant	0	1	2	3	4
29- Fatigué	0	1	2	3	4	61- Terrifié	0	1	2	3	4
30- Aidant	0	1	2	3	4	62- Coupable	0	1	2	3	4
31- Contrarié	0	1	2	3	4	63- Vigoureux	0	1	2	3	4
32- Découragé	0	1	2	3	4	64- Hésitant	0	1	2	3	4
						65- Exténué	0	1	2	3	4

Source : http://sylvie.dolbeault.free.fr/Publications/Fichiers/POMS-JTCC_2003.pdf.

Consulté le 31 mai 2023.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Below is a list of phrases that describe certain feeling that people have. Rate the patients by finding the answer which best describes the extent to which he/she has these conditions. Select one of the five responses for each of the fourteen questions.

0 = Not present, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe.

1 Anxious mood <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	8 Somatic (sensory) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability.	Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feelings of weakness, pricking sensation.
2 Tension <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	9 Cardiovascular symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feelings of restlessness, inability to relax.	Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beat.
3 Fears <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	10 Respiratory symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Of dark, of strangers, of being left alone, of animals, of traffic, of crowds.	Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea.
4 Insomnia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	11 Gastrointestinal symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors.	Difficulty in swallowing, wind abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation.
5 Intellectual <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	12 Genitourinary symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Difficulty in concentration, poor memory.	Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence.
6 Depressed mood <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	13 Autonomic symptoms <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing.	Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair.
7 Somatic (muscular) <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	14 Behavior at interview <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Pains and aches, twitching, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone.	Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, etc.

Source : <https://dcf.psychiatry.ufl.edu/files/2011/05/HAMILTON-ANXIETY.pdf>.

Consulté le 31 mai 2023.

**QUICK INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (SELF-REPORT)
(QIDS-SR)**

NAME: _____ TODAY'S DATE _____

Please circle the one response to each item that best describes you for the past seven days.

1. Falling Asleep:
 - 0 I never take longer than 30 minutes to fall asleep.
 - 1 I take at least 30 minutes to fall asleep, less than half the time.
 - 2 I take at least 30 minutes to fall asleep, more than half the time.
 - 3 I take more than 60 minutes to fall asleep, more than half the time.
2. Sleep During the Night:
 - 0 I do not wake up at night.
 - 1 I have a restless, light sleep with a few brief awakenings each night.
 - 2 I wake up at least once a night, but I go back to sleep easily.
 - 3 I awaken more than once a night and stay awake for 20 minutes or more, more than half the time.
3. Waking Up Too Early:
 - 0 Most of the time, I awaken no more than 30 minutes before I need to get up.
 - 1 More than half the time, I awaken more than 30 minutes before I need to get up.
 - 2 I almost always awaken at least one hour or so before I need to, but I go back to sleep eventually.
 - 3 I awaken at least one hour before I need to, and can't go back to sleep.
4. Sleeping Too Much:
 - 0 I sleep no longer than 7-8 hours/night, without napping during the day.
 - 1 I sleep no longer than 10 hours in a 24-hour period including naps.
 - 2 I sleep no longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
 - 3 I sleep longer than 12 hours in a 24-hour period including naps.
5. Feeling Sad:
 - 0 I do not feel sad
 - 1 I feel sad less than half the time.
 - 2 I feel sad more than half the time.
 - 3 I feel sad nearly all of the time.
6. Decreased Appetite:
 - 0 There is no change in my usual appetite.
 - 1 I eat somewhat less often or lesser amounts of food than usual.
 - 2 I eat much less than usual and only with personal effort.
 - 3 I rarely eat within a 24-hour period, and only with extreme personal effort or when others persuade me to eat.
7. Increased Appetite:
 - 0 There is no change from my usual appetite.
 - 1 I feel a need to eat more frequently than usual.
 - 2 I regularly eat more often and/or greater amounts of food than usual.
 - 3 I feel driven to overeat both at mealtime and between meals.
8. Decreased Weight (Within the Last Two Weeks):
 - 0 I have not had a change in my weight.
 - 1 I feel as if I've had a slight weight loss.
 - 2 I have lost 2 pounds or more.
 - 3 I have lost 5 pounds or more.
9. Increased Weight (Within the Last Two Weeks):
 - 0 I have not had a change in my weight.
 - 1 I feel as if I've had a slight weight gain.
 - 2 I have gained 2 pounds or more.
 - 3 I have gained 5 pounds or more.
10. Concentration/Decision Making:
 - 0 There is no change in my usual capacity to concentrate or make decisions.
 - 1 I occasionally feel indecisive or find that my attention wanders.
 - 2 Most of the time, I struggle to focus my attention or to make decisions.
 - 3 I cannot concentrate well enough to read or cannot make even minor decisions.

11. View of Myself:

- 0 I see myself as equally worthwhile and deserving as other people.
- 1 I am more self-blaming than usual.
- 2 I largely believe that I cause problems for others.
- 3 I think almost constantly about major and minor defects in myself.

12. Thoughts of Death or Suicide:

- 0 I do not think of suicide or death.
- 1 I feel that life is empty or wonder if it's worth living.
- 2 I think of suicide or death several times a week for several minutes.
- 3 I think of suicide or death several times a day in some detail, or I have made specific plans for suicide or have actually tried to take my life.

13. General Interest:

- 0 There is no change from usual in how interested I am in other people or activities.
- 1 I notice that I am less interested in people or activities.
- 2 I find I have interest in only one or two of my formerly pursued activities.
- 3 I have virtually no interest in formerly pursued activities.

14. Energy Level:

- 0 There is no change in my usual level of energy.
- 1 I get tired more easily than usual.
- 2 I have to make a big effort to start or finish my usual daily activities (for example, shopping, homework, cooking or going to work).
- 3 I really cannot carry out most of my usual daily activities because I just don't have the energy.

15. Feeling slowed down:

- 0 I think, speak, and move at my usual rate of speed.
- 1 I find that my thinking is slowed down or my voice sounds dull or flat.
- 2 It takes me several seconds to respond to most questions and I'm sure my thinking is slowed.
- 3 I am often unable to respond to questions without extreme effort.

16. Feeling restless:

- 0 I do not feel restless.
- 1 I'm often fidgety, wringing my hands, or need to shift how I am sitting.
- 2 I have impulses to move about and am quite restless.
- 3 At times, I am unable to stay seated and need to pace around.

To Score:

- 1. Enter the highest score on any 1 of the 4 sleep items (1-4) _____
- 2. Item 5 _____
- 3. Enter the highest score on any 1 appetite/weight item (6-9) _____
- 4. Item 10 _____
- 5. Item 11 _____
- 6. Item 12 _____
- 7. Item 13 _____
- 8. Item 14 _____
- 9. Enter the highest score on either of the 2 psychomotor items (15 and 16) _____
- TOTAL SCORE (Range 0-27)** _____

Scoring Criteria	
0-5	Normal
6-10	Mild
11-15	Moderate
16-20	Severe
≥21	Very Severe

Source : <https://med-fom-ubcsad.sites.olt.ubc.ca/files/2013/11/QIDS-SR.pdf>.

Consulté le 31 mai 2023.

Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

The rating should be based on a clinical interview moving from broadly phrased questions about symptoms to more detailed ones which allow a precise rating of severity. The rater must decide whether the rating lies on the defined scale steps (0, 2, 4, 6) or between them (1,3,5).

It is important to remember that it is only on rare occasions that a depressed patient is encountered who cannot be rated on the items in the scale. If definite answers cannot be elicited from the patient all relevant clues as well as information from other sources should be used as a basis for the rating in line with customary clinical practice.

The scale may be used for any time interval between ratings, be it weekly or otherwise but this must be recorded.

1. Apparent Sadness

Representing despondency, gloom and despair, (more than just ordinary transient low spirits) reflected in speech, facial expression, and posture.

Rate by depth and inability to brighten up.

0 No sadness.

1

2 Looks dispirited but does brighten up without difficulty.

3

4 Appears sad and unhappy most of the time.

5

6 Looks miserable all the time. Extremely despondent.

2. Reported sadness

Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or the feeling of being beyond help and without hope.

Rate according to intensity, duration and the extent to which the mood is reported to be influenced by events.

0 Occasional sadness in keeping with the circumstances.

1

2 Sad or low but brightens up without difficulty.

3

4 Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances.

5

6 Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.

3. Inner tension

Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil, mental tension mounting to either panic, dread or anguish.

Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.

0 Placid. Only fleeting inner tension.

1

2 Occasional feelings of edginess and ill defined discomfort.

3

4 Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.

5

6 Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic

4. Reduced sleep

Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.

0 Sleeps as usual.

1

2 Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced, light or fitful sleep.

3

4 Sleep reduced or broken by at least two hours.

5

6 Less than two or three hours sleep

5. Reduced appetite

Representing the feeling of a loss of appetite compared with when well.

Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.

0 Normal or increased appetite.

1

2 Slightly reduced appetite.

3

4 No appetite. Food is tasteless.

5

6 Needs persuasion to eat at all.

6. Concentration Difficulties

Representing difficulties in collecting one's thoughts mounting to incapacitating lack of concentration. Rate according to intensity, frequency, and degree of incapacity produced.

0 No difficulties in concentrating.

1

2 Occasional difficulties in collecting one's thoughts.

3

4 Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduces ability to read or hold a conversation.

5

6 Unable to read or converse without great difficulty.

7. Lassitude

Representing a difficulty getting started or slowness initiating and performing everyday activities.

0 Hardly any difficulty in getting started. No sluggishness.

1

2 Difficulties in starting activities.

3

4 Difficulties in starting simple routine activities which are carried out with effort.

5

6 Complete lassitude. Unable to do anything without help.

8. Inability to feel

Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings, or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.

0 Normal interest in the surroundings and in other people.

1

2 Reduced ability to enjoy usual interests.

3

4 Loss of interest in the surroundings. Loss of feelings or friends and acquaintances.

5

6 The experience of being emotionally paralysed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.

9. Pessimistic thoughts

Representing thoughts of guilt, inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse and ruin.

0 No pessimistic thoughts.

1

2 Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self depreciation.

3

4 Persistent self-accusations, or definite but still rational ideas of guilt or sin. Increasingly pessimistic about the future.

5

6 Delusions of ruin, remorse or unredeemable sin. Self-accusations which are absurd and unshakable.

10. Suicidal thoughts

Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and preparations for suicide.

Suicidal attempts should not in themselves influence the rating.

0 Enjoys life or takes it as it comes.

1

2 Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.

3

4 Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intention.

5

6 Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparation for suicide.

Source : <https://www.veale.co.uk/wp-content/uploads/2010/10/MADRS.pdf>.

Consulté le 31 mai 2023.

INDEX DES SYMPTÔMES Y-BOCS

Instructions : Générez une *Liste des symptômes-cibles* à partir de l'Index en questionnant le patient sur des obsessions et compulsions spécifiques. Cochez tout ce qui s'applique. Faites la distinction entre les symptômes courants et les symptômes passés. Indiquez « p » pour les principaux symptômes. Ces derniers serviront de base à la *Liste des symptômes-cibles*. Les items marqués d'un « * » peuvent être ou ne pas être des phénomènes TOC.

OBSESSIONS		
Courantes	Passées	
OBSESSIONS D'AGRESSIVITÉ		
		Peur de se faire du mal
		Peur de faire du mal aux autres
		Images de violence ou d'horreur
		Peur de préférer des obscénités ou des insultes
		Peur de faire quelque chose d'autre d'embarrassant*
		Peur d'agir sous une impulsion non voulue (par ex. poignarder un ami)
		Peur de voler
		Peur de faire du mal à quelqu'un à cause d'un manque d'attention (par ex. frapper quelqu'un avec son automobile et ne pas arrêter)
		Peur d'être responsable d'une chose terrible (par ex. un feu, un vol)
		Autre :
OBSESSIONS DE CONTAMINATION		
		Inquiétude ou dégoût pour les déchets ou les sécrétions corporelles (par ex : matières fécales, urine, salive)
		Inquiétude concernant la saleté ou les microbes
		Inquiétude excessive concernant les contaminants environnementaux (par ex : amiante, radiation, déchets toxiques)
		Inquiétude excessive concernant les articles ménagers (par ex : nettoyeurs, solvants)
		Inquiétude excessive concernant les animaux (par ex : insectes)
		Inquiétude causée par des substances ou des résidus collants
		Peur que des contaminants rendent malade
		Peur de rendre les autres malades par contamination (agressivité)
		Autre inquiétude des conséquences de la contamination
		Autre :
OBSESSIONS SEXUELLES		
		Pensées, images ou impulsions sexuelles défendues ou perverses
		Contenu impliquant des enfants ou l'inceste
		Contenu impliquant l'homosexualité*
		Comportement sexuel envers d'autres personnes (agressivité)*
		Autre :
OBSESSIONS D'ACCUMULATION/D'AMASSAGE (à distinguer des loisirs et de l'attachement aux objets ayant une valeur monétaire ou sentimentale)		
OBSESSIONS RELIGIEUSES (scrupulosité)		
		Inquiétude se rapportant au sacrilège et au blasphème
		Inquiétude excessive se rapportant à ce qui est bien ou mal, la moralité
		Autre :
OBSESSIONS DE LA SYMÉTRIE OU DE L'EXACTITUDE		
		Accompagnée de pensée magique (par ex : s'inquiète de ce qu'une autre personne aura un accident si tout n'est pas à sa place)
		Non accompagnée de pensée magique
OBSESSIONS SOMATIQUES		
		Inquiétude se rapportant à un mal ou une maladie*
		Inquiétude excessive se rapportant à une partie du corps ou son apparence (par ex : dysmorphophobie)*
		Autre :

Courantes	Passées	
OBSESSIONS DIVERSES		
		Besoin de connaître ou de se rappeler
		Peur de dire certaines choses
		Peur de ne pas dire exactement ce qu'il faut
		Peur de perdre certaines choses
		Images importunes (non violentes)
		Sons, mots ou musique importuns ou insensés
		Gêne due à certains sons ou bruits*
		Chiffres chanceux ou malchanceux
		Couleurs ayant une signification particulière
		Craintes superstitieuses
		Autre :
COMPULSIONS		
COMPULSIONS DE PROPRETÉ/LAVAGE		
		Lavage des mains excessif ou ritualisé
		Besoin excessif ou ritualisé de prendre des douches, bains, brossage des dents, toilette routinière
		Lavage répété d'articles ménagers ou autres objets inanimés
		Autres mesures pour prévenir ou éliminer le contact avec les contaminants
		Autre :
RITUELS RÉPÉTÉS		
		Besoin de relire ou de réécrire de nouveau
		Besoin de répéter des activités routinières (par ex : passer et repasser dans une porte, se lever et se rasseoir sur une chaise)
		Autre :
COMPULSIONS DE COMPTAGE		
COMPULSIONS D'ORDRE, D'ARRANGEMENT MÉTICULEUX		
COMPULSIONS D'ACCUMULATION/D'AMASSAGE (à distinguer des soins et de la collection d'objets ayant une valeur monétaire ou sentimentale) par ex : lecture attentive de toute la publicité postale, accumulation de vieux journaux, fouille de rebuts, collection d'objets inutiles, etc.		
COMPULSIONS DIVERSES		
		Rituels mentaux (autres que vérification/ comptage)
		Besoin excessif de rédiger des listes
		Besoin de dire, de demander ou de confesser
		Besoin de toucher, taper ou froter*
		Rituels de clignotements des yeux ou de fixation*
		Comportement ritualisé dans la manière de manger
		Mesures (non-vérification) pour prévenir : un mal à soi-même _____, du mal aux autres _____ des conséquences terribles _____
		Comportements superstitieux
		Trichotillomanie*
		Autres comportements auto-blessants ou auto-mutilants*
		Autre :

ÉCHELLE YALE-BROWN SUR LE TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF

NOM : _____ DATE : _____ RÉSULTAT : _____

Les questions 1 à 5 ont trait à vos obsessions.

Les obsessions sont des idées, des images ou des impulsions qui s'insinuent dans votre esprit contre votre gré en dépit de vos efforts pour leur résister. Elles ont habituellement comme thèmes la violence, la menace et le danger. Des obsessions courantes sont une peur excessive de la contamination, un pressentiment récurrent de danger, un souci exagéré d'ordre ou de symétrie, une minutie extrême ou la peur de perdre des choses importantes.

Répondez à chacune des questions en inscrivant le chiffre approprié dans la case adjacente.

1. Temps accaparé par les pensées obsédantes

Vos pensées obsédantes occupent quelle partie de votre temps?

- 0 = aucune
1 = moins de 1 heure par jour/occasionnelles
2 = entre 1 et 3 heures par jour/fréquentes
3 = entre 3 et 8 heures par jour/très fréquentes
4 = plus de 8 heures par jour/presque constantes

2. Interférence causée par les pensées obsédantes

À quel point vos pensées obsédantes nuisent-elles à votre travail, à vos études ou aux autres activités importantes de votre vie? Y a-t-il des choses que vous ne faites pas à cause de vos obsessions?

- 0 = aucune interférence
1 = nuisent un peu à mes activités sociales ou autres, mais ne m'empêchent pas de fonctionner
2 = nuisent sans aucun doute à mes activités sociales ou professionnelles, mais j'arrive quand même à fonctionner
3 = nuisent considérablement à ma vie sociale ou à mon travail
4 = m'empêchent de fonctionner

3. Détresse occasionnée par les pensées obsédantes

Vos pensées obsédantes vous dérangent-elles?

- 0 = pas du tout
1 = un peu
2 = à un niveau tolérable
3 = énormément
4 = je me sens presque constamment dans un état de détresse invalidante

4. Résistance opposée aux obsessions

Quels efforts faites-vous pour résister à vos pensées obsédantes? Essayez-vous de ne pas en tenir compte ou de les chasser de votre esprit?

- 0 = j'essaie toujours de leur résister
1 = j'essaie de leur résister la plupart du temps
2 = je fais certains efforts pour leur résister
3 = je cède à toutes mes obsessions sans essayer de les dominer, mais un peu à contrecœur
4 = je cède complètement et volontiers à toutes mes obsessions

5. Degré d'emprise sur les pensées obsédantes

Quelle emprise avez-vous sur vos pensées obsédantes? À quel point réussissez-vous à refréner ou à détourner votre attention de vos obsessions? Pouvez-vous les chasser de votre esprit?

- 0 = je les maîtrise complètement
1 = j'arrive généralement à les refréner ou à les détourner avec des efforts et de la concentration
2 = j'arrive parfois à les refréner ou à les détourner
3 = j'arrive rarement et avec peine à les refréner ou à les chasser de mon esprit
4 = je n'ai aucune emprise sur mes obsessions, j'arrive rarement à détourner mon attention même momentanément

*Cette adaptation de l'échelle Y-BOCS a été abrégée à partir de la version originale avec l'autorisation de Wayne Goodman.

Pour plus d'information sur l'échelle Y-BOCS, adressez-vous au Dr Wayne Goodman, University of Florida, College of Medicine, Gainesville, Floride 32610. La version originale (anglaise) a été publiée par : Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale I : Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46 : 1006-11

Les 5 questions suivantes se rapportent à vos comportements compulsifs

Les compulsions sont des actes que le sujet est poussé à accomplir pour atténuer son angoisse ou son malaise. Ces actes prennent souvent la forme de comportements répétitifs, réglés et intentionnels appelés rituels. L'acte lui-même peut sembler approprié mais il devient un rituel quand il est accompli à l'excès. Des exemples de compulsions sont des rituels de lavage ou de désinfection, de vérifications interminables, des répétitions incessantes, le besoin de constamment ranger ou redresser des objets et le collectionnisme. Certains rituels sont d'ordre intellectuel, par exemple ressasser toujours les mêmes choses.

6. Temps accaparé par les comportements compulsifs

Quelle partie de votre temps passez-vous à accomplir des actes compulsifs? Combien de temps supplémentaire (par rapport à la plupart des gens) vous faut-il pour effectuer vos activités journalières à cause de vos rituels? Quelle est la fréquence de vos rituels?

- 0 = aucune
1 = moins de 1 heure par jour/occasionnels
2 = entre 1 et 3 heures par jour/fréquents
3 = entre 3 et 8 heures par jour/très fréquents
4 = plus de 8 heures par jour/presque constants (trop nombreux pour les compter)

7. Interférence causée par les comportements compulsifs

À quel point vos comportements compulsifs nuisent-ils à votre travail, à vos études ou aux autres activités importantes de votre vie? Y a-t-il des choses que vous ne faites pas à cause de vos compulsions?

- 0 = aucune interférence
1 = nuisent un peu à mes activités sociales ou autres, mais ne m'empêchent pas de fonctionner normalement
2 = nuisent sans aucun doute à mes activités sociales ou professionnelles, mais j'arrive quand même à fonctionner
3 = nuisent considérablement à vie sociale ou à mon travail
4 = m'empêchent de fonctionner

8. Détresse occasionnée par les comportements compulsifs

Comment vous sentiriez-vous si on vous empêchait de donner libre cours à vos compulsions? Est-ce que cela vous angoisserait?

- 0 = je ne me sentirais nullement angoissé(e)
1 = je me sentirais un peu angoissé(e)
2 = je me sentirais angoissé(e) mais à un niveau tolérable
3 = je me sentirais très angoissé(e)
4 = je me sentirais extrêmement angoissé(e) au point d'être incapable de fonctionner

9. Résistance opposée aux compulsions

Quels efforts faites-vous pour résister à vos compulsions?

- 0 = j'essaie toujours de leur résister
1 = j'essaie de leur résister la plupart du temps
2 = je fais certains efforts pour leur résister
3 = je cède à presque toutes mes compulsions sans essayer de les dominer, mais un peu à contrecœur
4 = je cède complètement et volontiers à toutes mes compulsions

10. Degré d'emprise sur les compulsions

Quelle emprise avez-vous sur vos compulsions? À quel point vous sentez-vous contraint(e) d'accomplir un acte compulsif?

- 0 = je les maîtrise complètement
1 = je me sens poussé(e) à accomplir un acte compulsif mais j'arrive généralement à me dominer
2 = je ressens une forte envie d'accomplir un acte compulsif mais j'arrive à me dominer avec beaucoup d'efforts
3 = j'éprouve un besoin pressant d'accomplir un acte compulsif, j'arrive seulement à en retarder l'accomplissement et avec peine
4 = j'éprouve un besoin irrésistible d'accomplir un acte compulsif, je n'ai aucune emprise sur mes compulsions, j'arrive rarement à me retenir ne serait-ce que quelques instants

Score total



Le questionnaire AUDIT-C

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- (0) Jamais
- (1) 1 fois par moi ou moins
- (2) 2 à 4 fois par mois
- (3) 2 à 3 fois par semaine
- (4) Au moins 4 fois par semaine

2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

- (0) 1 ou 2
- (1) 3 ou 4
- (2) 5 ou 6
- (3) 7 à 9
- (4) 10 ou plus

3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?

- (0) Jamais
- (1) Moins d'une fois par mois
- (2) Une fois par mois
- (3) Une fois par semaine
- (4) Tous les jours ou presque

Un score ≥ 3 chez la femme et ≥ 4 chez l'homme doit faire évoquer un mésusage.

Un score ≥ 10 dans les deux sexes doit faire évoquer une dépendance.

Source : <https://docs.lequotidiendumedecin.fr/operations/Mooc%20Alcool%202016/AUDIT-C.pdf>.

Consulté le 31 mai 2023.



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».