



HAL
open science

Le trouble dépressif: approches mycothérapeutiques prospectives avec *Herichium erinaceus* et *psilocybe* sp

Maya Cavalli

► **To cite this version:**

Maya Cavalli. Le trouble dépressif: approches mycothérapeutiques prospectives avec *Herichium erinaceus* et *psilocybe* sp. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04218470

HAL Id: dumas-04218470

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04218470v1>

Submitted on 3 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

LE TROUBLE DEPRESSIF :
APPROCHES MYCOTHERAPEUTIQUES PROSPECTIVES
AVEC *HERICIAM ERINACEUS* ET *PSILOCYBE SP.*

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Maya CAVALLI

soutenue le 22 mai 2023

Jury

Président : FONS Françoise, Professeur des Universités, Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier

Assesseurs : RAPIOR Sylvie, Professeur émérite des Universités (Directrice de thèse), Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier
POUJOL Florence, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie Saint Eloi à Montpellier

Remerciements

Je tiens, tout d'abord, à remercier la directrice de cette thèse, Sylvie Rapior, sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée dans ce travail, votre pédagogie, votre bienveillance, votre patience, votre enthousiasme et votre compréhension. Réaliser ce projet sous votre supervision a été un plaisir.

Merci également à Françoise Fons, présidente du jury, pour avoir accepté de remplir ce rôle, ainsi que pour votre présence dès les débuts de mon projet de thèse.

Un remerciement tout particulier à Florence Pujol, titulaire de la pharmacie Saint Eloi. Merci de m'avoir accueillie dans votre belle officine, de m'avoir formée et soutenue dans mon projet professionnel, et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Par ailleurs, je remercie très chaleureusement toute l'équipe de la pharmacie Saint Eloi. Travailler avec vous a été un vrai bonheur, et c'est grâce à vous que la pharmacienne que je serai a vu le jour. Restez comme vous êtes !

Merci également aux équipes des pharmacies qui m'ont accueillie lors de mes premiers remplacements, vous m'avez apporté des expériences vraiment positives et formatrices.

Merci aux amis avec qui j'ai passé le plus clair de mon temps à la fac. Que nos chemins restent similaires ou qu'ils se séparent après ces années passées ensemble, vous avez apporté tant de soleil dans ces longues études, et je m'en souviendrai toujours.

Irène et Arthur, je ne pourrai jamais être assez reconnaissante pour votre présence dans ma vie. Je sais que je peux toujours compter sur vous, vous illuminez mon quotidien. Mille mercis !

Un immense merci à Eli, d'être une si belle personne. Quelle chance j'ai de pouvoir évoluer avec toi, après avoir grandi à tes côtés ! Chaque instant qu'on passe ensemble est un cadeau pour moi, j'espère que tu le sais.

Merci à ma famille, pour votre amour, pour le soutien que vous m'avez apporté pendant ces années d'études, et pour m'avoir appris à poursuivre mes objectifs.

À mes meilleurs amis Mordred, Joël, Agathe et Judith : vous êtes incroyables. Merci pour votre amour, votre authenticité, votre lumière, et votre présence inébranlable dans ma vie malgré les obstacles.

Table des matières

Introduction	8
Chapitre I - <i>La dépression</i>	9
1. Définition et description	9
2. Physiopathologie	11
2.1. Hypothèse des neurotransmetteurs	11
2.2. Autres hypothèses à l'étude	12
2.2.1. Stress psychique au long cours	13
2.2.2. Inflammation	13
2.2.3. Héritéité génétique	14
2.2.4. Particularités neurologiques	14
2.2.5. Alimentation	15
2.2.6. Microbiote digestif	16
2.2.7. Environnement socioéconomique	16
3. Options thérapeutiques actuelles	17
3.1. Psychothérapie	18
3.2. Traitements médicamenteux	19
3.3. Electroconvulsivothérapie	21
3.4. Stimulation magnétique transcrânienne répétée	22
3.5. Kétamine	22
4. Résistance aux traitements	22
Chapitre II - <i>Herichium erinaceus</i> , un champignon aux propriétés médicinales multiples	24
1. Présentation de l'espèce	24
2. Usages traditionnels : nutritionnels, topiques, médicamenteux	26
3. Molécules biologiquement actives	26
3.1. Erinacines	27
3.2. Héricénones	28
3.3. Héricérine et ses dérivés	29
3.4. Erinacérines	30
3.5. Stérois de type ergostane	30
3.6. Polysaccharides	31
3.7. Alcaloïde : l'héricirine	31
4. Pharmacodynamie des principes actifs de <i>H. erinaceus</i> agissant sur les fonctions cognitives et la dépression	32
5. Etudes sur l'animal et essais cliniques sur les activités biologiques de <i>H. erinaceus</i> en lien avec la dépression	33
5.1. Etudes sur l'animal	34
5.1.1. Etudes sur la fonction cognitive	34
5.1.2. Etudes sur le tractus digestif	35

5.1.3.	Etudes sur les symptômes de dépression et d'anxiété	36
5.2.	Etudes sur des cellules humaines et essais cliniques	40
5.2.1.	Etudes sur la fonction cognitive	40
5.2.2.	Etudes sur le sommeil.....	42
5.2.3.	Etudes sur la dépression et l'anxiété.....	43
6.	Automédication : risques divers de contamination et effets indésirables.....	44
6.1.	Divers risques de contamination : bactéries, moisissures, métaux lourds.....	45
6.2.	Effets indésirables	46
6.3.	Interactions	46
7.	Discussion.....	46
Chapitre III – Les espèces du genre <i>Psilocybe</i> et leurs molécules psychoactives		48
1.	Présentation des espèces majeures du genre <i>Psilocybe</i>	48
2.	Les molécules psychoactives.....	50
2.1.	Cadre légal des champignons psychoactifs et de leurs substances dérivées.....	50
2.2.	Psilocybine	51
2.3.	Psilocine	52
2.4.	Bécocystine et Norbaécocystine	52
3.	Pharmacocinétique de la psilocybine et la psilocine	53
4.	Pharmacodynamie de la psilocine : effet hallucinogène, potentiel thérapeutique dans la dépression.	53
5.	Usages traditionnels des champignons à psilocybine.....	55
6.	Usages actuels de la psilocybine	57
6.1.	Usage spirituel.....	57
6.2.	Usage récréatif.....	58
6.3.	Usage thérapeutique dans la dépression	59
6.3.1.	Études cliniques sur l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de la dépression.....	60
6.3.2.	Effets indésirables, Interactions et Biais de perception	64
6.3.2.1.	Effets indésirables.....	64
6.3.2.2.	Interactions	67
6.3.2.3.	Expectatives et biais possibles.....	68
6.3.2.4.	Risques de confusion entre espèces.....	69
7.	Discussion.....	72
Conclusion et perspectives		74
Bibliographie :		75

Table des figures

Figure 1. <i>Hericium erinaceus</i> (crédit photo : Jean-Marie Bessière).....	25
Figure 2. Structure des érinacines A à I.....	28
Figure 3. Structure des héricénones C à H	29
Figure 4. Héricérine.....	29
Figure 5. Erinacérine A	30
Figure 6. Ergostérol.....	30
Figure 7. β -glucanes : Orientation et nature des liaisons.....	31
Figure 8. Héricirine	31
Figure 9. Exemples de présentations de <i>H. erinaceus</i> vendues en ligne.....	45
Figure 10. <i>Psilocybe semilanceata</i>	49
Figure 11. Psilocybine et Psilocine.....	52
Figure 12. Bécocystine.....	52
Figure 13. <i>Galerina marginata</i>	70
Figure 14. Les amatoxines.....	71
Figure 15. <i>Inocybe fastigiata</i> / <i>I. rimosa</i>	71
Figure 16. Muscarine.....	72

Liste des abréviations

AVI : Années Vécues avec de l'Incapacité (équivalent de YLD : Years Lived with Disability)

BCL-2 : B-cell Lymphoma-2

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)

CRP : C-Reactive Protein (Protéine C-Réactive)

DCX Protein : Doublecortine (La doublecortine de migration neuronale, également connue sous le nom de doubleline ou de lissencéphaline-X, est une protéine qui, chez l'Homme, est codée par le gène DCX)

DSM-5 : Cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

IL : Interleukine

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

IRSNa : Inhibiteurs mixtes de la Recapture de la Sérotonine de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

LPS : Lipopolysaccharides

LSD : Lysergic Acid Diethylamide (Diéthyllysergamide)

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Echelle de Dépression de Montgomery et Åsberg)

MAO : Monoamine Oxydase

MAPK : Mitogen-activated Protein Kinase

MMSE : Mini-Mental Score Examination

NEGR1 : Neuronal Growth Regulator 1 (Régulateur de la croissance neuronale 1)

NGF : Nerve Growth Factor (Facteur de croissance nerveuse)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen (Antigène nucléaire des cellules en prolifération)

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

REM : Rapid Eye Movement (Mouvement oculaire rapide)

SCL-90 : Symptom Checklist 90 (Liste de vérification des symptômes 90)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha)

TrkB : Tropomyosin receptor kinase B

Introduction

Le trouble dépressif est une pathologie singulière. Ses origines sont multiples : physiologiques, neurologiques, environnementales, sociales, héréditaires...

Ses manifestations sont d'intensités et de natures diverses – il n'existe pas un modèle unique de dépression. Les symptômes d'un épisode dépressif sont capables de transformer entièrement la vie d'un individu, et malheureusement, parfois, d'y mettre une fin prématurée. De surcroît, il existe un fort taux de comorbidité entre la dépression et d'autres affections physiques et mentales.

Malgré le fait que nos connaissances sur le sujet soient de plus en plus riches, elles restent encore largement insuffisantes par rapport à ce qui serait nécessaire à une prise en charge complète et optimale ; l'arsenal thérapeutique dont nous disposons à l'heure actuelle s'avère inefficace dans de nombreux cas.

Le climat socio-politique, économique et sanitaire de ces trois dernières années, avec notamment la pandémie de COVID-19, a conduit à un déclin considérable du niveau de vie de nombreuses personnes, avec une modification importante du quotidien et des rapports sociaux. Plusieurs études affirment que cette situation a causé des dommages sur la santé mentale de la population mondiale (1), et à titre individuel, une partie conséquente de la population a connu une baisse de moral. Cela a entraîné une mise en lumière médiatique et un accroissement de la préoccupation populaire vis-à-vis des problèmes de santé mentale, qu'il s'agisse de nouveaux cas ou de troubles préexistants.

Dans ce contexte général, il est impératif, autant pour la santé publique que pour le bien-être individuel de chacun, de disposer d'outils thérapeutiques les plus variés possibles pour traiter et soutenir les personnes traversant un épisode dépressif.

Bien que la phytothérapie et l'aromathérapie connaissent un regain de popularité important depuis quelques années, cela est moins vrai pour la mycothérapie, qui reste relativement méconnue. Cependant, de plus en plus d'études s'intéressent aux vertus médicinales des champignons, qui sont d'une variété époustouflante et d'une efficacité aujourd'hui démontrée.

Au cours de cette thèse, nous allons tout d'abord présenter les connaissances actuellement disponibles sur la dépression, et dresser un état des lieux de sa prise en charge thérapeutique en France. Puis, nous nous intéresserons à deux de ses traitements mycothérapeutiques prospectifs, qui ont des mécanismes d'action très différents. Tout d'abord, l'utilisation de *Hericium erinaceus*, dont l'efficacité repose sur ses propriétés neuroprotectrices. Puis, les champignons à psilocybine ; majoritairement utilisés en Europe comme drogue récréative, ils ont aussi des vertus thérapeutiques encore méconnues.

Chapitre I - *La dépression*

1. Définition et description

De nos jours, entre écrits médicaux parfois trop rigides et perception générale souvent erronée, il peut être difficile de caractériser « la dépression ». En réalité, les signes cliniques et les causes du trouble dépressif semblent être très diverses.

Selon la cinquième édition du DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), un « EDC » (épisode dépressif caractérisé) de l'adulte comprend au moins cinq symptômes sur une durée minimale de deux semaines, dont obligatoirement une « humeur dépressive » (sensation anormalement intense de tristesse avec ou sans émoussement émotionnel) présente la majeure partie du temps, et/ou une anhédonie (perte de certaines émotions positives, dont le plaisir et l'intérêt par rapport à des activités précédemment appréciées) (2). Les autres symptômes possibles sont les suivants (2) :

- Modification significative du poids corporel : $\geq 5\%$ du poids de base en un mois en l'absence de régime particulier
- Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) quotidiens ou presque
- Agitation ou ralentissement psychomoteur visibles par l'entourage (le ressenti personnel ne suffit pas)
- Fatigue ou perte d'énergie quotidienne ou presque
- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilisation excessive et/ou inappropriée, quotidiennement ou presque
- Troubles cognitifs portant sur la réflexion ou la concentration, et/ou indécision excessive
- Pensées de mort, idées suicidaires récurrentes ou tentatives de suicide

De plus, ces symptômes doivent être présents depuis deux semaines ou plus, et entraîner une souffrance « cliniquement significative » pour la personne, et/ou un dysfonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres milieux jugés d'importance. Bien entendu, les diagnostics différentiels, comme une autre affection médicale ou les effets de substances ou médicaments utilisés par la personne, doivent être écartés.

Bien que ces critères diagnostiques soient de très bons guides, ils sont d'une rigidité et d'une spécificité qui pourrait laisser certains cas préoccupants de côté. La définition de l'épisode dépressif

selon le DSM reste restreinte, et est uniquement basée sur des symptômes quantifiables ou facilement observables.

Le risque majeur lors d'un épisode dépressif est, bien entendu, la tentative de suicide, à cause de son caractère irréversible lorsqu'elle s'avère létale. Le suicide cause plus de 700 000 décès par an dans le monde (3). Ce risque concerne 10 à 20 % des patients traversant un épisode dépressif (4), c'est donc celui-ci qu'il faut minimiser en priorité. Le trouble dépressif majeur est à l'origine d'environ un tiers des décès par suicide enregistrés chaque année (5).

Cependant, il existe bien d'autres conséquences pour la santé globale des individus atteints. Le trouble dépressif majeur a causé, au niveau mondial, 7,5 % des Années Vécues avec de l'Incapacité (AVI) enregistrées en 2015 (5).

Selon la Haute Autorité de Santé (6), le trouble dépressif peut conduire à des pensées et des actes autodestructeurs, auto-agressifs ou suicidaires. De surcroît, il peut entraîner des symptômes variés, présents ou non selon les cas : divers troubles du sommeil (hypersomnie matinale, insomnie, cauchemars...), locution ralentie et monotone, ralentissement moteur, troubles de l'appétit (anorexie, hyperphagie), sentiment de culpabilité et de dévalorisation, baisse de la confiance en soi, diminution de la cognition (capacité de concentration, vitesse de la réflexion), perspectives futures pessimistes ou absentes (6)...

Il est important de noter qu'il existe des types d'épisodes dépressifs très différents, par leur cause, leur contexte, leur intensité, les symptômes ressentis, et les risques encourus à court et à long terme. Par exemple, on appelle « mélancolique » un épisode dépressif caractérisé par une forte intensité psychologique, une forte culpabilisation, divers symptômes somatiques ainsi qu'un fort risque suicidaire ; ce type de dépression constitue systématiquement une urgence médicale (4). Un épisode dépressif peut aussi être masqué par divers éléments ; par exemple, par des symptômes physiques (il sera alors qualifié de « masqué »), ou bien par une agressivité et une irritabilité excessives (on parle alors de « dépression hostile ») (4). Les épisodes peuvent fortement varier par leur durée et leur fréquence : le trouble dépressif se chronicise dans 80 % des cas (4).

De multiples comorbidités psychiatriques et/ou physiques peuvent être présentes (4). Cela induit une double difficulté : ces comorbidités représentent souvent une source additionnelle de mal-être pour la personne atteinte, ce qui rend la dépression plus difficile à traiter ; en parallèle, les symptômes dépressifs peuvent retarder, voire empêcher la prise en charge de ces autres pathologies. De manière générale, le trouble dépressif a tendance à engendrer une baisse de l'hygiène de vie, ainsi que des comportements à risque et/ou un repli sur soi, ce qui s'avère problématique pour l'initiation et le maintien d'une prise en charge adéquate (4).

Il est important de différencier le trouble dépressif caractérisé et la bipolarité, qui, elle, se caractérise par une alternance entre épisodes dépressifs et épisodes maniaques (4) ou hypomaniaques, et qui nécessite souvent une prise en charge différente.

Le trouble dépressif est une pathologie fréquente, complexe, particulièrement multifactorielle et polymorphe. Selon l'Inserm, une personne sur cinq a été, est ou sera atteinte de dépression au cours de sa vie, et son incidence est en constante augmentation depuis 2010 (4). Selon l'OMS, 280 millions de personnes sont actuellement touchés dans le monde (3). Bien que la santé mentale soit un sujet de plus en plus abordé par les campagnes de santé publique et les médias, il existe toujours une stigmatisation considérable des problèmes de santé mentale. Cela donne une dimension souvent insidieuse aux troubles psychiques, en isolant davantage les personnes atteintes, et en retardant (voire en empêchant) leur prise en charge. On peut également noter qu'il existe des lacunes dans la formation de la plupart des professionnels de santé non spécialistes vis-à-vis de la prise en charge des pathologies psychiatriques et du comportement à adopter face à un cas suspecté ou avéré. De même, la prise en charge des épisodes dépressifs est parfois lacunaire en France, avec, par exemple, une prescription d'antidépresseurs sans suivi thérapeutique associé (7).

La dépression est dite exogène lorsqu'il existe une cause identifiable à sa survenue, voire un événement déclencheur (4). Il peut s'agir d'une épreuve ou d'un traumatisme récent, comme un décès, un accident, une séparation, une perte d'emploi, une maladie, *etc.*, ou d'un traumatisme ancien, comme des abus ou négligences subis dans l'enfance et l'adolescence.

Par opposition à cela, on qualifie d'endogène une dépression sans cause précisément identifiable (4). L'existence même de la dépression endogène souligne un fait irréfutable : il existe chez certains individus une prédisposition à la survenue d'épisodes dépressifs.

2. Physiopathologie

Il existe de nombreuses hypothèses pouvant expliquer la survenue d'un épisode dépressif, qu'il soit endogène ou exogène. Dans la plupart des cas, il semblerait que les causes en soient multiples, et que certains facteurs de prédisposition jouent un rôle essentiel dans sa physiopathologie.

2.1. Hypothèse des neurotransmetteurs

La dysfonction des systèmes de signalisation monoaminergiques représente l'hypothèse majeure en neurosciences pour expliquer l'apparition d'un épisode dépressif. Celle-ci est d'ailleurs

compatible avec le mécanisme d'action de la plupart des antidépresseurs prescrits à l'heure actuelle, qui modulent l'action des récepteurs sérotoninergiques et/ou noradrénergiques.

Cette hypothèse est née dans les années 1950 (8), suite au constat que des patients traités par la réserpine – un antihypertenseur et neuroleptique agissant par déplétion des stocks de catécholamines (9) – développaient une dépression.

De plus, divers liens ont été observés entre des anomalies des voies de signalisation monoaminergique et la survenue d'un trouble dépressif, et ce même dans la recherche et la littérature scientifique modernes. Par exemple, un déficit de liaison avec le récepteur 5-HT_{1A} serait corrélé à une plus grande létalité des tentatives de suicide (10). Une corrélation a été établie entre certains variants de gènes codant pour le transporteur de la sérotonine et l'incidence de la dépression (4). Une augmentation du taux cérébral de monoamine oxydase a été corrélée avec un risque plus élevé de rechute après un épisode dépressif (4). Puisque la monoamine oxydase dégrade la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, ce constat pourrait suggérer un lien entre une baisse des taux de monoamines et la chronicisation de la dépression.

Cependant, l'hypothèse des neurotransmetteurs est aujourd'hui fortement contestée, car fondée sur des constats empiriques dont la significativité n'a pas été réévaluée. Par exemple, lors de la même étude au cours de laquelle la liaison avec le récepteur 5-HT_{1A} a été établie comme facteur prédictif de la létalité d'une tentative de suicide, il a été démontré que le fonctionnement de ces mêmes récepteurs n'était pas corrélé à la survenue du trouble dépressif (10). Cette hypothèse est aujourd'hui, à juste titre, considérée comme partiellement fondée mais incomplète (8).

De nouveaux neurotransmetteurs potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la dépression ont été mis en évidence : le glutamate et le GABA, dont l'équilibre pourrait jouer un rôle primordial (4). Si celui-ci est altéré, des anomalies de la neuroplasticité peuvent se développer (4), ce qui peut nuire à la santé neurologique, et donc à la santé mentale. Cela pourrait d'ailleurs expliquer pourquoi le traitement innovant de la dépression par kétamine (une molécule agissant sur la signalisation glutamatergique) démontre une efficacité conséquente chez les individus non répondeurs aux traitements pharmacologiques classiques (agissant principalement sur les monoamines).

2.2. Autres hypothèses à l'étude

Diverses autres hypothèses quant aux étiologies de la dépression méritent d'être explorées : stress, état inflammatoire, alimentation, microbiote, environnement... Celles-ci sont, d'ailleurs,

souvent reliées entre elles. Voici, ci-dessous, une présentation non exhaustive de certaines de ces hypothèses.

2.2.1. Stress psychique au long cours

L'un des principaux facteurs environnementaux prédisposants vis-à-vis du trouble dépressif majeur est le stress psychique (5). Celui-ci est un facteur contribuant au développement et à l'évolution négative d'une majeure partie des problèmes de santé, et le trouble dépressif n'échappe pas à la règle.

Un stress important survenu précocement dans la vie peut être un facteur prédisposant au développement du trouble dépressif (4).

Il semblerait que la réponse de l'organisme au stress conditionne partiellement le comportement suicidaire. En effet, il a été démontré que les individus chez qui la production de cortisol en réponse à un stress exogène était plus élevée connaissaient le plus fort taux de létalité suite à une tentative de suicide (10). Cette surproduction de cortisol peut résulter d'une dysrégulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (4). Le cortisol, à dose excessive, est neurotoxique, et peut conduire à des altérations de la signalisation neuronale, voire à une neurodégénérescence, en particulier dans l'hippocampe (4).

Curieusement, il a été démontré par Nansam *et al.* que la réduction du taux d'hormones du stress n'était pas nécessaire à l'efficacité thérapeutique du traitement d'un épisode dépressif (5). Ce constat démontre, une nouvelle fois, à quel point ce trouble est multifactoriel et complexe, autant dans son étiologie que dans son traitement, et que les mécanismes de ces deux derniers peuvent ne pas coïncider.

2.2.2. Inflammation

Un état inflammatoire de l'organisme est souvent lié (qu'il en soit la cause ou l'effet) à de nombreux problèmes de santé. L'inflammation a été identifiée comme jouant un rôle conséquent dans le trouble dépressif majeur (11), avec notamment l'implication d'une anomalie de la cascade de signalisation du stress.

Il a d'ailleurs été constaté que certains antidépresseurs ont des propriétés anti-inflammatoires. Par exemple, une étude effectuée sur la souris par Yao *et al.* a mis en évidence l'effet anti-inflammatoire de la paroxétine (12). Un pré-traitement des souris par de la paroxétine à 30mg/kg a été effectué avant l'induction rapide d'un modèle d'inflammation et de dépression chez celles-ci. Par

rapport au témoin, la paroxétine a significativement diminué l'augmentation de leur taux sérique de TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha, une cytokine pro-inflammatoire) et augmenté leur taux sérique d'IL-10 (Interleukine-10, une cytokine anti-inflammatoire) (12).

L'inflammation périphérique favorise la dégradation du tryptophane, précurseur de la sérotonine (4). L'inflammation pourrait donc indirectement causer une carence en sérotonine, qui est, selon l'hypothèse des neurotransmetteurs, l'une des étiologies possibles de la dépression.

Au cours de diverses études, il a été constaté qu'il existait, chez de nombreuses personnes dépressives, une suractivation des astrocytes, qui résulte en une production excessive de cytokines pro-inflammatoires au niveau neuronal (13). Au-delà de l'inflammation systémique, la neuro-inflammation pourrait donc spécifiquement être en lien avec l'apparition de symptômes dépressifs.

Grâce à l'imagerie cérébrale, un lien entre une diminution de la matière grise corticale et des taux plasmatiques importants d'interleukines pro-inflammatoires a été mis en évidence (4). Un taux élevé de CRP (C-Reactive Protein, Protéine C-Réactive, un marqueur de l'inflammation) serait également un bon marqueur prédictif précoce de la survenue d'un épisode dépressif (4).

2.2.3. Héritéité génétique

Par comparaison à d'autres troubles mentaux, la dépression est considérée comme ayant une composante héréditaire moindre (5). Cependant, selon une étude publiée en 2021 dans *Biological Psychiatry* (14), la part de causalité attribuable à l'héritéité génétique est estimée à 37%, ce qui reste suffisamment important pour affirmer qu'il existe une composante héréditaire très considérable. Au cours de cette étude, des analyses génomiques ont été réalisées sur une base de données très importante. Une corrélation a été établie entre la survenue d'un trouble dépressif et la variation de divers gènes, ayant des fonctions et des sites d'expression variés dans l'organisme (diverses structures cérébrales, sang, thyroïde, surrénales...) (14). Cette découverte est alignée avec l'hypothèse du caractère multifactoriel de l'étiologie de la dépression.

2.2.4. Particularités neurologiques

Le caractère héréditaire de la prédisposition au trouble dépressif permet de s'interroger sur de potentielles différences neurologiques favorisant son apparition.

Une hypothèse, selon laquelle la diminution de la plasticité neuronale pourrait engendrer le trouble dépressif, a été formulée à plusieurs reprises (15,16). Celle-ci est soutenue par le fait que diverses substances modulant des facteurs neurotrophiques – notamment le BDNF (Brain-Derived

Neurotrophic Factor, facteur neurotrophique dérivé du cerveau) et le NGF (Nerve Growth Factor, facteur de croissance nerveuse) – dont *H. erinaceus* fait partie, présentent une efficacité thérapeutique sur la dépression. Cette hypothèse est d'ailleurs connectée à celle des effets du stress, puisqu'une hypersécrétion de cortisol a des effets inhibiteurs sur la synthèse du BDNF, ainsi que sur la neurogénèse et la neuroplasticité (4,16).

Il a été constaté qu'un déficit de la conversion du pro-BDNF en BDNF, ou un déséquilibre quantitatif entre ces deux molécules, est corrélé avec plusieurs troubles cognitifs et psychiatriques, notamment le trouble dépressif majeur et le trouble bipolaire (17). Il est cependant difficile de déterminer s'il s'agit d'un lien de cause à effet, et dans quel sens celui-ci fonctionne. De surcroît, les patients atteints d'un trouble dépressif majeur présentent des taux de NGF inférieurs à ceux des individus non atteints (18).

L'un des gènes dont certains variants seraient les plus probablement impliqués dans le trouble dépressif est le gène NEGR1 (14) (Neuronal Growth Regulator 1, soit Régulateur de la croissance neuronale 1), dont l'expression, comme son nom l'indique, module la croissance neuronale.

Chez la souris, il a été mis en évidence qu'une expression normale des autorécepteurs 5-HT_{1A} (médiateur de l'autorégulation négative) et 5-HT_{2B} (médiateur de l'autorégulation positive) était essentielle au maintien de taux intracérébraux de sérotonine idéaux (19). Si ce mécanisme d'autorégulation est similaire chez l'humain, des différences d'expression de ces autorécepteurs pourraient mener à des déséquilibres sérotoninergiques, et donc potentiellement favoriser l'apparition d'une dépression.

2.2.5. Alimentation

Une méta-analyse menée par Lai *et al.* a mené au constat qu'un régime alimentaire riche en fruits et légumes, en céréales complètes et en poisson réduisaient le risque de développer un trouble dépressif (12).

Cette observation pourrait être liée au fait que diverses carences alimentaires peuvent entraîner des répercussions sur l'état de santé général, en causant notamment une fatigue intense. Cependant, il pourrait y avoir des explications plus approfondies à ce phénomène.

Par exemple, plusieurs études ont établi un lien entre la consommation d'un régime riche en graisses et la baisse du taux de BDNF cérébral ; à l'inverse, certaines restrictions alimentaires promeuvent l'expression du BDNF au niveau de l'hippocampe, et engendrent un meilleur taux de survie des nouveaux neurones (17). Le lien entre BDNF et alimentation est d'autant plus étroit que le BDNF aurait, de son côté, une action anorexigène (17).

De plus, certains régimes alimentaires ont un effet pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire au niveau systémique. En s'appuyant sur l'hypothèse du lien entre inflammation et dépression, ce facteur pourrait participer à la santé mentale d'un individu.

2.2.6. Microbiote digestif

Depuis maintenant plusieurs années, la corrélation entre la santé globale et la qualité du microbiote intestinal n'a cessé d'être démontrée, bien qu'il soit parfois difficile d'établir un rapport de cause à effet. La santé mentale ne fait pas exception à ces découvertes. L'un des postulats actuels par rapport à ce lien veut que le microbiote digestif communique avec le système nerveux central via le système nerveux autonome, ainsi que les systèmes neuroendocrinien, entérique et immunitaire (4).

Selon une étude récente menée sur des souris (20), une modification du microbiote digestif induite par un stress chronique peut engendrer l'apparition de symptômes dépressifs. Cette symptomatologie semble être liée à une baisse de la signalisation endocannabinoïde. En effet, la modification du microbiote mène à une baisse de la synthèse des précurseurs lipidiques des ligands des récepteurs endocannabinoïdes (20).

Il a été prouvé que, chez la souris, l'induction d'une dysbiose intestinale conduit à une réduction de l'expression du BDNF au niveau de l'hippocampe (17). En tenant compte de la corrélation probable entre les facteurs neurotrophiques et la santé mentale, cela constitue un argument additionnel en faveur de l'importance du microbiote pour la régulation de celle-ci.

Chez l'humain, il a déjà été observé que la composition du microbiote intestinal était différente chez les personnes présentant certains troubles psychiatriques et/ou neurodéveloppementaux, tels que la schizophrénie et l'autisme (4). De plus, il a été démontré lors d'une étude clinique que la composition du microbiote intestinal était différente chez des sujets dépressifs, par comparaison à un groupe témoin. Lors de cette même étude, le fait qu'un traitement antidépresseur modifie le profil du microbiote intestinal a été mis en évidence (4), ce qui semble particulièrement probant.

2.2.7. Environnement socioéconomique

L'un des clichés populaires sur le trouble dépressif veut qu'il soit « un problème de riches », avec la croyance que les populations aux revenus modestes n'ont pas l'occasion de ruminer leurs problèmes et leurs pensées négatives, et ne développent donc pas ce type de trouble.

Pourtant, en 2015, 80 % de l'impact non-fatal de cette maladie a été enregistré par l'OMS dans des pays à revenus faibles (21). Il y a par ailleurs une augmentation générale des problèmes de

santé mentale communs dans le monde, et cette augmentation est plus marquée dans les pays à faibles et moyens revenus (21). L'une des hypothèses énoncées pour expliquer ce phénomène est l'augmentation de l'espérance de vie globale dans ces pays, qui serait suffisante pour que plus de personnes atteignent les âges classiques de survenue de tels troubles (21).

Cependant, on peut également supposer qu'un facteur majeur contribuant soit l'accès insuffisant, dans les pays en voie de développement, aux ressources adéquates d'aide et de soins, ce qui ne permet pas aux personnes concernées de bénéficier d'une prise en charge adaptée. Il est estimé que dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, plus de 75 % des personnes souffrant de troubles psychiatriques ne reçoivent aucun traitement (3).

Dans tous les cas, la présence d'une communauté autour d'un individu est un facteur protecteur contre la survenue d'un épisode dépressif, et, s'il survient, contre son évolution négative. L'isolement social et la solitude sont en effet des facteurs de risque avérés (22). Les interventions communautaires ont une efficacité démontrée dans la prévention de la dépression, et ce au sein de diverses tranches d'âge (6).

3. Options thérapeutiques actuelles

Après un diagnostic initial, souvent établi par le médecin traitant via un entretien thérapeutique, la prise en charge « classique » d'un épisode dépressif caractérisé en France consiste en une psychothérapie, préconisée quel que soit le stade de la dépression (6,23), avec éventuellement un traitement médicamenteux dans les troubles dépressifs modérés à sévères, voire une hospitalisation si le risque suicidaire est estimé élevé. Ce suivi doit, idéalement, être complété d'un suivi somatique et de conseils d'hygiène de vie (6), qui peuvent avoir une importance considérable.

L'objectif du traitement est de diminuer ou supprimer les symptômes dépressifs et leurs conséquences, de réduire la durée de l'épisode, et d'éviter la récurrence et la chronicisation.

Il est intéressant de noter que le pharmacien d'officine peut, par son image familière et rassurante et sa position de professionnel de santé de proximité, avoir une place importante dans l'orientation thérapeutique d'une personne en dépression, et ce à toute étape de la prise en charge. En effet, plus les signes de la dépression et de son évolution sont constatés tôt, plus la prise en charge peut être rapide, et donc efficace. De même, il est possible pour le pharmacien d'officine de jouer un rôle d'information et de prévention auprès des personnes présentant des facteurs de risque, sans pour autant sembler souffrir activement d'un épisode dépressif. Il est pertinent de tenir compte de la prévalence importante des troubles dépressifs chez les sujets âgés, chez qui le diagnostic peut être

rendu difficile par la présence de comorbidités, et qui sont souvent réticents à la prise en charge (4,6). Dans de tels cas, le pharmacien peut avoir un impact considérable.

3.1. Psychothérapie

Elle peut s'effectuer auprès d'un psychologue, d'un psychothérapeute, voire auprès d'un psychiatre proposant ce type de suivi. Sa pratique est effectuée en cabinet libéral, dans un établissement de soins, ou dans un centre médico-psychologique. Elle est systématiquement recommandée, et peut même être la seule méthode thérapeutique utilisée dans les épisodes dépressifs légers et modérés (6,23,24)..

Il existe plusieurs types de psychothérapie potentiellement efficaces dans la prise en charge de la dépression (6,25) :

- Les thérapies dites « de soutien »

Ce type de thérapie est assez peu codifié, puisqu'il se veut non directif (25) et basé sur l'écoute active. Le thérapeute propose un soutien au patient, doublé d'informations et de conseils (25). Ce type de thérapie peut être adapté, en première intention, pour la prise en charge d'épisodes dépressifs légers à modérés (6,25).

- Les thérapies dites « structurées »

Ce sont des techniques thérapeutiques codifiées, adaptées pour la prise en charge d'épisodes dépressifs sévères (6,25), ou légers à modérés lorsqu'une thérapie de soutien est insuffisante ou inadaptée par rapport au contexte. Parmi celles-ci, on retrouve notamment les divers types de thérapies mentionnés ci-après.

Les thérapies cognitives et comportementales, dites « TCC » : Elles ont le vent en poupe depuis quelques années. Cela s'explique par le fait qu'elles cherchent à apporter des solutions et un soulagement rapide lors d'une situation de crise, ce qui peut en faire un traitement à court terme idéal — elles durent généralement quelques mois (24). Leur objectif est de modifier les comportements et les schémas de pensée qui conduisent au ressenti de la symptomatologie dépressive et à sa perpétuation.

La thérapie « psychodynamique » ou d'inspiration analytique : Elle se base sur l'étude des processus de l'inconscient et de leurs effets sur l'état psychologique de la personne. Ce type de thérapie peut être pertinent dans le cadre d'une dépression induite par des circonstances de vie négatives ou des maltraitances, particulièrement lorsque celles-ci ont été subies dans l'enfance (24). Il s'agit de thérapies longues, généralement débutées après le traitement de l'épisode dépressif aigu (24).

Les thérapies systémiques ou familiales (25).

Les thérapies interpersonnelles (25) : Ce type de thérapie est similaire à un entretien d'éducation du patient effectué en groupe. Il existe deux objectifs à ce type de thérapie : d'une part, comme pour toutes les thérapies de groupe, que les patients puissent trouver une communauté de personnes au sein de laquelle ils se sentent compris et libres de s'exprimer. D'autre part, mettre en place des stratégies de gestion et de soin de sa dépression au quotidien, en faisant notamment entrer en jeu un travail sur les relations interpersonnelles (26). Ce type de thérapie est particulièrement adapté pour des personnes se sentant isolées.

Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas là d'une psychothérapie, le soutien des proches, l'environnement social et les soins de proximité peuvent jouer un rôle très important dans l'évolution favorable, ou en tout cas le maintien d'un état stable chez une personne atteinte de dépression.

C'est la raison pour laquelle il est important que les professionnels de santé, notamment les plus accessibles (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers...) soient à même de réagir correctement face à une personne traversant un épisode dépressif et cherchent à constituer un soutien psychologique pour elle. Cela doit, autant que possible, s'inscrire dans une démarche de prise en charge pluridisciplinaire, et ne pas dépasser la limite des compétences de chaque professionnel de santé.

3.2. Traitements médicamenteux

Bien que l'hypothèse des neurotransmetteurs soit désormais jugée insuffisante pour expliquer la survenue des épisodes dépressifs, il est possible, dans de nombreux cas, de traiter les symptômes dépressifs en agissant sur certaines monoamines. En effet, les effets thérapeutiques de molécules agissant sur la sérotonine et la noradrénaline ne sont plus à prouver. Ces traitements sont recommandés dans la prise en charge d'épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée à sévère (25).

Dans la plupart des cas – outre certains où l'épisode dépressif a été entraîné par un déclencheur identifiable – l'objectif est de traiter la symptomatologie dépressive pendant suffisamment longtemps, et de manière suffisamment efficace pour que le sujet atteint puisse être en sécurité, tant sur le plan physique que mental, le temps que l'épisode dépressif soit spontanément résolutif. Même si l'on n'agit pas nécessairement sur la cause physiologique directe, le fait de moduler l'expression des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur peut donc s'avérer efficace.

La durée minimale de traitement recommandée est de 6 mois. Pour un premier épisode dépressif, il est préférable de maintenir le traitement pharmacologique pendant un an au minimum

(4). Dans le cas d'épisodes dépressifs récidivants, un traitement d'entretien de plusieurs années peut être recommandé (4).

Quelle que soit la classe d'antidépresseur utilisée, il faut garder deux paramètres importants à l'esprit :

- L'effet thérapeutique n'est généralement ressenti qu'après 3 à 4 semaines de traitement.
- Au début du traitement, le regain d'énergie et de motivation est plus rapide que la restauration de l'humeur. Cette phase du traitement peut être particulièrement dangereuse chez les patients sujets à des pensées et/ou comportements suicidaires, puisqu'elle crée un contexte au sein duquel le patient est susceptible faire une tentative de suicide. Le prescripteur évalue donc préalablement le niveau de risque, et associe parfois une prescription de benzodiazépines pendant la période critique que peuvent représenter les premières semaines du traitement.

- Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) :

Il s'agit de la classe d'antidépresseurs la plus prescrite en première intention en France, au vu de son profil de tolérance (6) et d'effets indésirables particulièrement intéressant par rapport aux autres classes. Ils inhibent la recapture présynaptique de sérotonine de façon à faire augmenter les taux de sérotonine au niveau des fentes synaptiques, potentialisant donc la signalisation sérotoninergique.

- Inhibiteurs mixtes de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)

Tout comme les ISRS, cette classe d'antidépresseurs présente un bon profil de tolérance, et peut actuellement être prescrite en première intention (6). Leur mécanisme d'action associe celui des ISRS avec une inhibition de la recapture de la noradrénaline, ce qui permet parfois d'obtenir une meilleure efficacité thérapeutique dans des cas où les ISRS seraient insuffisants.

- Imipraminiques/tricycliques

Cette classe d'antidépresseurs comprend certains des premiers antidépresseurs commercialisés. La toxicité cardiovasculaire des molécules de cette classe en fait des traitements de seconde intention (6), de même que leurs nombreux effets indésirables. Ce sont des inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines.

- Autres antidépresseurs

Cette classe comprend des molécules aux mécanismes d'action divers, qui n'appartiennent à aucune autre catégorie : la miansérine, la mirtazapine, la tianeptine, la vortioxétine, le bupropion et

l'agomélatine. Leur pharmacodynamie repose en tout ou partie sur la modulation des monoamines cérébrales et/ou sur divers effets de neuromodulation.

- **Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)**

Avec les imipraminiques, cette classe d'antidépresseurs est la première à avoir été mise sur le marché. Elle n'est virtuellement plus prescrite en France, en raison d'un rapport bénéfice/risque et d'un profil de tolérance peu intéressants. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la monoamine oxydase, enzyme dégradant notamment la sérotonine et la noradrénaline, dans le but de faire augmenter les taux intracérébraux de ces neurotransmetteurs.

Tout arrêt de traitement antidépresseur doit être effectué progressivement, afin de diminuer le risque de récurrence (6) et d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage.

Malgré la variété des traitements médicamenteux actuellement disponibles, ceux-ci présentent une efficacité insuffisante dans certains cas. Par exemple, environ 30 % des personnes suivant un premier traitement antidépresseur changent de molécule à la suite d'un manque d'efficacité thérapeutique (13). De plus, même lorsque les effets thérapeutiques mériteraient une poursuite du traitement, de nombreux patients choisissent d'arrêter leur antidépresseur à cause d'effets indésirables altérant excessivement leur qualité de vie. Parmi les effets pouvant facilement causer une interruption ou un changement de traitement, on peut citer les variations du poids et de l'appétit, les troubles cognitifs, la somnolence/léthargie, les dysfonctions sexuelles, les troubles digestifs et les vertiges.

3.3. Electroconvulsivothérapie

Bien que controversée à cause de son usage historiquement non éthique, cette thérapie, également appelée « sismothérapie », est aujourd'hui proposée à des personnes souffrant de dépression résistante aux traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques, et utilisée dans des cas d'urgence (27).

Elle consiste en l'administration de chocs électriques via deux électrodes placées à la surface du crâne, sous anesthésie générale courte (4,27). Ce stimulus neurologique intense provoque une courte crise convulsive (4). Une dizaine de séances, réparties sur plusieurs semaines, sont nécessaires (4). Son mécanisme d'action reste encore mal compris, mais son efficacité, cliniquement prouvée, serait en partie médiée par une stimulation de la neurogénèse et de la formation de nouvelles voies de signalisation neuronale (27). Bien que la plupart de ses effets indésirables soient modérés et transitoires, il peut apparaître des troubles mnésiques persistants, concernant particulièrement la

mémoire rétrograde (28). De plus, cette technique étant peu pratiquée, on ne peut écarter la possibilité d'effets indésirables encore non documentés.

Son taux d'efficacité, lorsqu'elle est pratiquée selon les recommandations actuelles, peut atteindre les 95 % (4).

3.4. Stimulation magnétique transcrânienne répétée

Cette technique consiste à effectuer une neurostimulation corticale par le biais d'un champ électromagnétique localisé (29). Elle est effectuée en ambulatoire, sans anesthésie, pour une durée de 20 minutes par séance, à raison de 30 séances par cure environ (29). Elle peut permettre de potentialiser les effets d'un traitement antidépresseur, et présente peu d'effets indésirables (généralement des céphalées) (29).

L'efficacité clinique de cette technique est inconstante (4).

3.5. Kétamine

Cette molécule, déjà utilisée en anesthésie-réanimation et en médecine vétérinaire depuis des décennies, est l'un des traitements novateurs actuellement mis en avant pour prendre en charge la dépression caractérisée résistante aux traitements. Son mécanisme d'action dans la prise en charge de la dépression reposerait sur la favorisation de synaptogénèse (4), de par son effet sur la signalisation glutamatergique (30).

Ce traitement, administré par voie injectable, présente des effets indésirables pouvant être conséquents dans les heures suivant l'administration, et doit être effectué en milieu hospitalier (4). Ses effets thérapeutiques peuvent être considérables et sont observables très rapidement, mais ils sont également transitoires, avec une durée d'action maximale estimée à deux semaines environ (30).

4. Résistance aux traitements

Il est estimé que la réponse aux traitements médicamenteux est insuffisante ou absente dans 30 % des cas (6), et même l'électroconvulsivothérapie, une approche thérapeutique réservée aux cas résistants, n'a pas un taux de succès de 100 %. Même dans le cas d'une réponse thérapeutique idéale, l'efficacité clinique des antidépresseurs n'est pas perceptible avant plusieurs semaines de traitement ; dans certains cas, il serait intéressant de disposer de méthodes thérapeutiques plus rapides d'action.

Le taux observable de résistance aux traitements pourrait s'expliquer par le caractère particulièrement multifactoriel de la dépression. Si ses présentations cliniques sont aussi variées que ses présentations physiopathologiques, il est logique que l'arsenal thérapeutique doive comporter des options agissant via des mécanismes d'action très divers, ce qui n'est pas encore le cas, du moins parmi les options thérapeutiques les plus classiques.

Actuellement, la recherche se penche sur l'identification de marqueurs prédictifs de la réponse aux différents traitements (4), ce qui pourrait permettre de personnaliser, et donc d'améliorer et d'accélérer l'efficacité de la prise en charge. Par exemple, une hypoactivité du cortex insulaire prédit une réponse favorable aux thérapies cognitivo-comportementales, et une absence d'efficacité des antidépresseurs ; une hyperactivité de cette zone cérébrale prédit le strict opposé (4). De la même manière, une forte affinité des récepteurs sérotoninergiques pour la sérotonine serait prédictive d'une meilleure réponse générale aux traitements (4). Chez la souris, il a été démontré qu'une expression normale du récepteur 5-HT_{2B} était nécessaire à l'efficacité des ISRS (19).

Des travaux de pharmacogénétique sont également en cours, dans le but d'identifier des variations génétiques prédisant les différences individuelles de métabolisation de différents antidépresseurs (4).

Chapitre II - *Hericiium erinaceus*, un champignon aux propriétés médicinales multiples

1. Présentation de l'espèce

De son nom vernaculaire français « Hydne hérisson », *Hericiium erinaceus* (Bulliard) Persoon (1797), parfois incorrectement orthographié *erinaceum* dans la littérature, appartient à la classe des Agaricomycètes, à l'ordre des Russulales, et à la famille des *Hericiaceae* (31,32).

Le nom d'espèce « *Hydnum erinaceus* » lui a d'abord été attribué par le botaniste et mycologue français Pierre Bulliard en 1781, du fait de la ressemblance qu'il lui trouvait avec un hérisson. Puis, c'est le mycologue sud-africain Christiaan Hendrik Persoon qui en a changé le genre de classification pour « *Hericiium* » en 1797.

Par ailleurs, le nom vernaculaire japonais de ce champignon, « Yamabushitake » (traduit « champignon Yamabushi »), s'inspire des tenues traditionnelles des Yamabushi, des moines et guerriers solitaires du Japon médiéval (33). En effet, leurs tenues étaient ornées de grands « pompons », dont les aiguillons de *H. erinaceus* rappellent l'aspect.

De couleur blanc crème (virant au brun-jaunâtre avec l'âge), son sporophore mesure généralement entre 5 et 25 cm de diamètre (31,33). Son stipe, ne mesurant qu'entre 1 et 3 cm de long, se divise rapidement en rameaux (31), donnant au champignon un aspect similaire au chou-fleur lorsqu'il est découpé. Le stipe est si peu développé qu'il n'est généralement pas visible de l'extérieur ; le chapeau semble pousser directement contre la surface de son substrat. Il a un aspect massif, avec une forme globuleuse et irrégulière, et est entièrement recouvert d'aiguillons. La chair de ce champignon est de couleur blanche, jaunissante à l'air libre, avec une texture élastique, ferme, cotonneuse et tenace (31).

Ses aiguillons stériles, le plus souvent localisés sur sa face supérieure, sont très courts et fins avec un aspect laineux ; les aiguillons fertiles de son hyménium, recouvrant la face inférieure, sont disproportionnellement longs, avec une taille de 2 à 4 cm en moyenne (31). Ces aiguillons fertiles, bien plus épais, longs et visibles que ceux des autres champignons à hyménium hydnoïde, sont à l'origine de son nom d'hydne « hérisson » (Fig. 1). Ses spores sont ellipsoïdes et relativement lisses, avec une taille d'environ 5,5 à 7 µm de long pour 4,5 à 5,5 µm de large (34).



Figure 1. *Hericium erinaceus* (crédit photo : Jean-Marie Bessière)

Ce champignon est présent à l'état sauvage dans la plupart des pays de l'hémisphère Nord. Il est commun en Asie de l'est, particulièrement au Japon (34,35), ainsi qu'en Amérique du Nord (34). Il est cependant considéré comme rare en Europe ; dans de nombreux pays européens, il figure sur la liste rouge des espèces menacées de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (34).

Malgré cela, il est tout à fait possible de le cultiver en-dehors de son habitat naturel ; actuellement, il est cultivé à des fins commerciales en Asie et aux Etats-Unis (5). Il est majoritairement saprophyte (34), utilisant principalement comme support des arbres pourrissants, morts ou mourants, ainsi que des éléments organiques en décomposition (36). Plus rarement, il peut faiblement parasiter des arbres (34). Il a une prédilection pour les espèces d'arbres appartenant aux genres *Quercus*, *Fagus*, *Acer*, *Juglans* et *Ulmus* (34). Dans son environnement naturel, le sporophore émerge généralement en fin d'automne ou en début d'hiver, ce qui en fait une espèce tardive (31).

Trois sous-clades de l'espèce *H. erinaceus* ont été identifiées et sont majoritairement déterminées par la situation géographique des spécimens. De fait, les spécimens naturellement présents aux Etats-Unis font partie d'une sous-clade différente des spécimens que l'on retrouve en Asie de l'Est (37). Pour l'instant, aucune différence génétique significative n'a été mise en évidence entre les spécimens des différentes sous-clades, mais cela peut être une notion à garder à l'esprit lors de l'interprétation de résultats d'études cliniques ou d'analyses biologiques de cette espèce.

Ce champignon est comestible, avec des usages culinaires et médicinaux variés, notamment en Chine et au Japon, et de plus en plus réputé dans le monde pour ses vertus. Certaines des molécules aromatiques qu'il contient lui confèreraient un arôme rappelant les fruits de mer (36).

2. Usages traditionnels : nutritionnels, topiques, médicamenteux

Les Amérindiens auraient utilisé *H. erinaceus* sous forme de poudre comme styptique, pour arrêter le saignement des plaies par une application locale (33).

Tout comme de nombreux champignons ayant des vertus médicinales, *H. erinaceus* est utilisé comme médicament mais également comme aliment en Asie de l'Est, et ce depuis des siècles (37). En plus de ses nombreux intérêts pour la promotion et le maintien de la santé globale, il possède de très bonnes propriétés nutritionnelles par rapport à beaucoup d'autres champignons.

H. erinaceus a longtemps été utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et sa capacité à stimuler le système immunitaire (34). De plus, en médecine chinoise traditionnelle, l'hydne hérisson est utilisé pour traiter certains troubles gastro-intestinaux. Un médicament à base de ce champignon est actuellement commercialisé sous le nom de « Wei Le Xin Chong Ji » ; il a pour indication le traitement des ulcères, des inflammations et même de certaines néoplasies du tractus digestif (34).

Des études récentes démontrent une efficacité d'extraits de *H. erinaceus* sur les infections à *Helicobacter pylori*, bactérie notamment responsable d'ulcères gastriques et de reflux gastro-œsophagien chronique chez l'humain (34). Cette action antibiotique pourrait être à l'origine de son efficacité, déjà empiriquement établie, dans le traitement de certains symptômes digestifs.

Il aurait également un effet favorable sur les symptômes de personnes atteintes d'hépatite B (34).

Il est également utilisé depuis longtemps comme traitement de l'hyperglycémie, en Chine (38). Plusieurs études, dont une effectuée par Wang *et al.* en 2015 (38), permettent d'expliquer l'efficacité de *H. erinaceus* pour cette indication. En effet, certaines érinacérines – des molécules propres à ce champignon – ont une activité inhibitrice de l'alpha-glucosidase (38). Ce mécanisme d'action est le même que celui de l'acarbose, une molécule actuellement utilisée en France pour le traitement du diabète non insulino-dépendant.

3. Molécules biologiquement actives

H. erinaceus synthétise naturellement environ 70 métabolites secondaires, ce qui est considéré comme un nombre extraordinairement élevé (37). Les premières études sur ses effets thérapeutiques étaient focalisées sur les polysaccharides qu'il contient. Cependant, il est devenu évident au fil du temps que plusieurs de ses molécules à bas poids moléculaire possédaient des actions thérapeutiques considérables (39). Voici, ci-dessous, une liste non exhaustive de certains composés bioactifs que

l'on retrouve dans le mycélium et/ou le sporophore de *H. erinaceus*, énumérant plus particulièrement les molécules ayant des propriétés thérapeutiques bien documentées.

3.1. Erinacines

Ces molécules sont essentiellement retrouvées dans le mycélium du champignon cultivé, avec seulement des traces présentes dans son sporophore (32). Il s'agit de diterpénoïdes spécifiques à *H. erinaceus* qui possèdent des propriétés neuroprotectrices (37).

Les érinacines A-K (Fig. 2) dont en particulier les érinacines A, B, C, E, F et H (34) ont un effet stimulant sur la production de facteur de croissance nerveuse ou NGF (Nerve Growth Factor) (38), ce qui explique, au moins partiellement, l'effet neuroprotecteur de cette famille de molécules. L'érinacine A est celle qui a le plus fort effet stimulant de la synthèse du NGF (18) ; de plus, chez le rat, elle est capable de faire augmenter les taux de catécholamines au niveau du *locus caeruleus* et de l'hippocampe (18). La neurodégénérescence et la déplétion en catécholamines faisant partie des étiologies possibles du trouble dépressif, cette double action de l'érinacine A pourrait présenter des effets thérapeutiques intéressants.

Chez la souris, l'érinacine A peut également lutter contre la formation de plaques β -amyloïdes en augmentant leur dégradation (18). Enfin, elle présente un effet anti-inflammatoire (18), qui pourrait s'avérer utile dans la lutte contre la composante inflammatoire parfois présente dans la dépression.

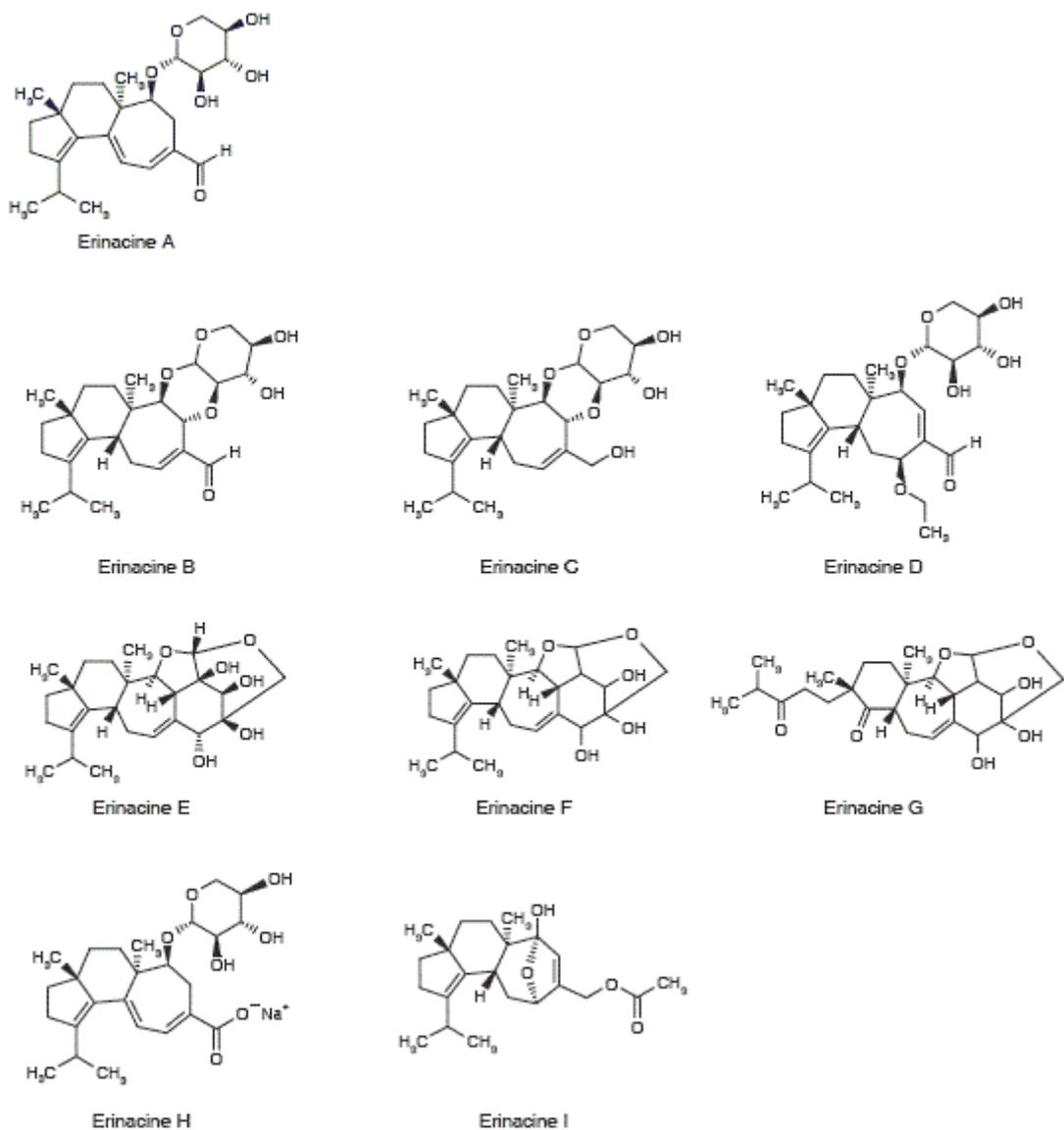


Figure 2. Structure des érinacines A à I
(source : « Erinacine », Wikipedia (40))

3.2. Héricénones

Il s'agit de molécules appartenant à la classe des benzaldéhydes. Tout comme les érinacines, les héricénones C, D et E (Fig. 3) favorisent la synthèse du NGF (34,38). Cette activité est favorisée par la présence d'une longue chaîne carbonée et de doubles liaisons dans la chaîne d'acide gras (34). Avec sa longue chaîne à 18 atomes de carbone et ses deux doubles liaisons, l'héricénone E est celle ayant la plus forte activité inductrice de la synthèse de NGF (34).

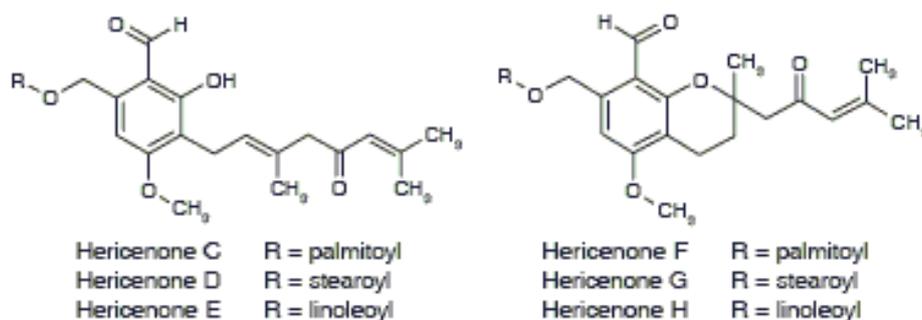


Figure 3. Structure des héricénones C à H

(source : « Hericenone », Wikipedia (41))

Les héricénones A et B sont cytotoxiques, donc plus intéressantes à étudier pour leur éventuelle action antitumorale (34,35).

Les héricénones F, I et J, quant à elles, ont une activité de suppression du stress au niveau du réticulum endoplasmique (35,39), ce qui les rend particulièrement intéressantes dans la prévention du cancer ainsi que de diverses maladies métaboliques et neurodégénératives. En effet, le stress au niveau du réticulum endoplasmique entraîne l'apoptose de diverses cellules fonctionnelles de l'organisme, notamment les cellules neuronales (39).

3.3. Héricérine (Fig. 4) et ses dérivés

Ces molécules auraient des propriétés médicinales, avec notamment une activité anticancéreuse (37).

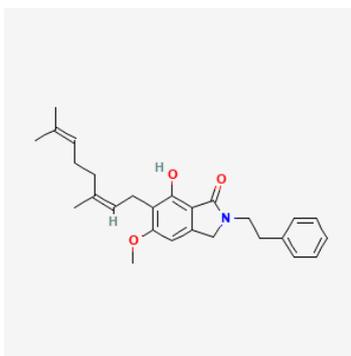


Figure 4. Héricérine

(source : « Hericerin (Compound), PubChem (42))

3.4. Erinacérines

Plusieurs de ces isolindolin-1-ones (Fig. 5) ont une activité inhibitrice de l' α -glucosidase (38). Cela pourrait leur conférer des propriétés thérapeutiques similaires à celles des inhibiteurs de l' α -glucosidase synthétiques, utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Certaines érinacérines sont capables d'inhiber la croissance de cellules cancéreuses *in vitro* (37).

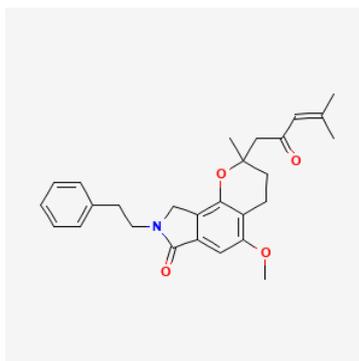


Figure 5. Erinacérine A

(source : « Erinacerin A », PubChem (43))

3.5. Stérols de type ergostane

Plus d'une trentaine de stérols de type ergostane sont présents dans cette espèce de champignon, bien qu'en quantité assez faible (44). Parmi ceux-ci, l'ergostérol (Fig. 6), qui a la capacité de se transformer en vitamine D suite à une exposition aux UV ; cette aptitude reste à étudier chez *H. erinaceus*, mais pourrait constituer un petit argument additionnel en faveur de l'intérêt nutritionnel de ce champignon (37).

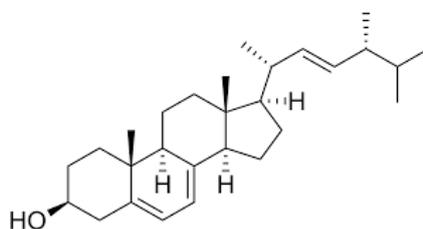


Figure 6. Ergostérol

3.6. Polysaccharides

Le sporophore de *H. erinaceus* contient une grande quantité, et surtout une très grande variété de polysaccharides : 35 polysaccharides ont déjà été identifiés dans cette espèce (32). Certains d'entre eux sont des β -glucanes, un type de polysaccharide également présent dans d'autres champignons comestibles et médicinaux tels que le shiitake (*Lentinula edodes*) et le maitake (*Grifola frondosa*). Les liaisons peuvent être $\beta(1\rightarrow3)$, $\beta(1\rightarrow4)$ ou $\beta(1\rightarrow6)$, les chiffres indiquant les atomes de D-glucose concernés (Fig. 7).

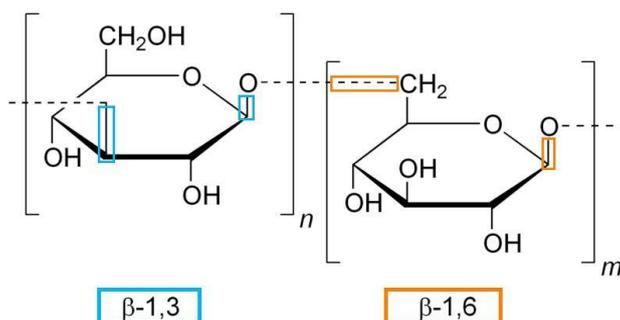


Figure 7. β -glucanes : Orientation et nature des liaisons

(source : « bêta-Glucane », Wikipedia (45))

Les β -glucanes contribuent aux activités thérapeutiques de *H. erinaceus*, et notamment à son action neuroprotectrice. Ils sont capables de protéger des cellules neuronales contre une toxicité amyloïde induite (46), soit un modèle synthétique du mécanisme de destruction neuronale caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

3.7. Alcaloïde : l'héricirine

L'héricirine est un alcaloïde de type ergostérol (Fig. 8) ; elle possède une action anti-inflammatoire, en inhibant notamment l'expression de la cyclo-oxygénase 2 et la synthèse de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (34,47).

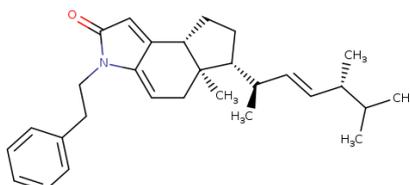


Figure 8. Héricirine

(source : « Compound NPA011103 », The Natural Products Atlas (48))

Il convient de noter que la teneur en molécules bioactives du mycélium est différente de celle du sporophore. Par exemple, des analyses ont retrouvé 26,63 % de polysaccharides dans le sporophore d' *H. erinaceus*, contre seulement 18,71 % dans son mycélium (34).

De plus, la teneur en différents composés peut être fortement influencée d'une part, par la nature du substrat végétal naturel sur lequel le champignon sauvage pousse et, d'autre part, par la nature des milieux de culture liquides et solides utilisés par les industries alimentaires ou relevant de la santé (38). Certains métabolites secondaires peuvent même être totalement absents en fonction des conditions de culture, comme par exemple l'érinacine A (49).

4. Pharmacodynamie des principes actifs de *H. erinaceus* agissant sur les fonctions cognitives et la dépression

Le mécanisme d'action le mieux identifié de *H. erinaceus* sur le système nerveux est l'induction du NGF (50). Cet effet est commun à plusieurs de ses molécules actives : les érinacines A-K et les héricénones C-E.

Le facteur de croissance nerveuse (NGF) est un neuropeptide ayant une activité de facteur neurotrophe. Cela signifie qu'il favorise non seulement le développement et la croissance des neurones et des cellules gliales, mais également leur différenciation cellulaire et leur survie dans le temps (50). La particularité du NGF par rapport à d'autres facteurs neurotrophes est sa capacité à lutter contre la neurodégénérescence et à favoriser la régénération neuronale. En effet, il permet la réparation des neurones à la suite de détériorations liées à l'âge ou à une blessure, et il régule l'apoptose neuronale (50).

L'apoptose programmée d'un neurone survient habituellement lorsqu'il n'a pas formé de synapse stable ou n'a pas atteint un stade de maturité suffisant : puisque le NGF n'est disponible qu'en quantité limitée, seuls les neurones identifiés comme les plus viables en bénéficient (50). Malheureusement, dans un contexte de neurodégénérescence où il y a une synthèse insuffisante de NGF, un nombre excessif de neurones subit une apoptose prématurée. C'est pourquoi une « supplémentation » en NGF permet de freiner, voire d'éviter entièrement cette neurodégénérescence.

Le NGF est synthétisé au sein de cellules spécifiques du système nerveux et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (50). Son administration intraventriculaire a été tentée mais décrite comme ayant un rapport bénéfice-risque extrêmement défavorable (50). Il n'est donc pas envisageable de l'administrer de façon exogène comme traitement des affections neurodégénératives.

En conséquence, il est particulièrement intéressant de pouvoir utiliser des molécules assimilables qui induisent sa production.

Par ailleurs, Kolotushkina *et al.* avaient observé, lors d'une étude *in vitro* réalisée en 2003, la capacité d'extraits de *H. erinaceus* à stimuler la myélinisation neuronale ; cela a été confirmé à plusieurs reprises depuis, notamment par Moldavan *et al.* en 2007 (39).

Ces résultats peuvent sembler contradictoires avec le fait que *H. erinaceus* stimule la synthèse du NGF, qui limite la myélinisation des neurones. Cependant, *H. erinaceus* stimule également la synthèse du BDNF, qui promeut la myélinisation neuronale, particulièrement celle des neurones dépendants du NGF (51). La démyélinisation neuronale faisant partie de la physiopathologie de divers troubles neurologiques et cognitifs, cette propriété peut être très intéressante pour leur prévention, voire leur traitement.

L'induction et le maintien de la synthèse de BDNF représente un mécanisme d'action très probable de *H. erinaceus* dans le traitement de diverses atteintes neurologiques, dont la dépression peut faire partie.

Les érinacines (5) et les héricénones passent la barrière hémato-encéphalique suite à une administration orale (50). Leur activité promotrice de la synthèse du NGF est comparable, à dose équivalente, à celle de l'épinéphrine (50) ; cependant, la pharmacodynamie de l'épinéphrine rend inenvisageable le fait d'en administrer quotidiennement plusieurs milligrammes chez l'humain.

En plus de l'action directe des érinacines et des héricénones sur le système nerveux, diverses actions biologiques des molécules de *H. erinaceus* pourraient contribuer à ses propriétés antidépressives et anxiolytiques. La détermination des mécanismes d'action impliqués dans cette activité thérapeutique est rendue plus complexe par l'absence de consensus sur la physiopathologie exacte du trouble dépressif. Nous aborderons, lors de l'analyse des résultats d'études d'efficacité thérapeutique, certaines de ces hypothèses.

5. Etudes sur l'animal et essais cliniques sur les activités biologiques de *H. erinaceus* en lien avec la dépression

Des études sur l'animal, sur des cellules humaines et sur des patients ont été réalisées, avec des résultats directs ou indirects – tels que décrits dans le paragraphe Physiopathologie de la dépression – sur les fonctions cognitives et la symptomatologie dépressive.

5.1. Etudes sur l'animal

Les études sur l'animal ont, dans le cas de *H. erinaceus*, très majoritairement été effectuées sur des souris et des rats, qui sont des modèles d'une qualité limitée pour prédire la pharmacologie d'une substance chez l'humain. Cependant, dans le cas de ce champignon, les résultats des études cliniques effectuées chez l'Homme semblent correspondre à ce qui a été observé chez l'animal. Nous allons passer en revue quelques-unes des études effectuées sur des animaux, au décours desquelles plusieurs des propriétés thérapeutiques de *H. erinaceus* ont été mises en évidence.

5.1.1. Etudes sur la fonction cognitive

Au niveau expérimental, la capacité de *H. erinaceus* à stimuler la synthèse de NGF et la neurogénèse, à améliorer la mémoire et les fonctions cognitives a été démontrée (52).

Mori *et al.* ont administré de la poudre de *H. erinaceus* pendant 23 jours à des souris présentant une dysfonction cognitive induite par le peptide β -amyloïde. Au bout des 23 jours, leur capacité d'apprentissage a été significativement améliorée (37).

Un extrait breveté de *H. erinaceus* appelé « Amyloban 3399 » contient des molécules actives permettant l'inhibition de la toxicité β -amyloïde (50).

L'extrait standardisé de *H. erinaceus* nommé « Amycénone » contient 6 % d'Amyloban et 0.5 % d'héricénones (16). Cet extrait a été mis à l'épreuve sur des modèles animaux de démence.

L'amycénone a notamment eu une efficacité thérapeutique semblable à celle du donépézil à forte dose sur une démence induite chez le rat (50). Le donépézil est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant été utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer chez l'humain. Le Service Médical Rendu de cette molécule a été jugé insuffisant chez l'Homme, mais son efficacité thérapeutique dans cette étude sur le rat était bien mesurable. De plus, les taux de NGF intracérébraux mesurés chez ces rats étaient bien supérieurs chez les rats traités par l'amycénone (50). Cela démontre, au moins sur ce modèle animal, l'efficacité des molécules actives de *H. erinaceus* pour promouvoir la synthèse de NGF.

Ratto *et al.* ont réalisé une étude sur l'effet de *H. erinaceus* sur le déclin cognitivo-comportemental et la fragilité liés à l'âge chez la souris (52). La moitié des souris étudiées ont reçu une dose quotidienne de 1 mg d'extrait de sporophore et de mycélium de *H. erinaceus* à partir de l'âge de 21.5 mois (soit un âge approximativement équivalent à 72 ans chez l'humain) (52). Divers tests ont été effectués à différents âges des souris pour mesurer leurs « indices de fragilité » (« frailty index ») en tenant compte de différents paramètres locomoteurs et cognitifs. Après deux mois de

supplémentation, les souris ayant reçu l'extrait de *H. erinaceus* présentaient un indice de fragilité significativement très inférieur par rapport aux paramètres cognitifs mesurés (indice de fragilité de 0.72 ± 0.22 pour le groupe *Hericium* contre 1.71 ± 0.21 pour le groupe témoin), mais par pour les paramètres locomoteurs (52). Des mesures de deux marqueurs de la neurogénèse et de la prolifération cellulaire, le PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen, soit « Antigène nucléaire des cellules en prolifération ») et la DCX (doublecortin), ont été mesurés chez les souris étudiées. Le PCNA était significativement plus présent chez les souris ayant reçu la supplémentation en *H. erinaceus*, particulièrement au niveau de l'hippocampe, du gyrus denté et du cortex cérébelleux (52). De même, la DCX était significativement plus élevée chez les souris ayant reçu l'extrait de *H. erinaceus*, particulièrement au niveau de l'hippocampe et du gyrus denté (une élévation au niveau du cervelet a également été observée mais n'était pas significativement différente du groupe témoin) (52). Ces observations viennent confirmer la capacité des molécules actives de *H. erinaceus* à promouvoir la neurogénèse et la prolifération des cellules cérébrales, et probablement, par extension, la neuroplasticité. De plus, le dosage utilisé lors de cette étude (1 mg/j) est considérablement inférieur à certains dosages administrés dans d'autres études : par exemple, jusqu'à 400 mg/kg/j – soit 8 mg/j pour une souris de 20 g – dans une étude effectuée par Chiu *et al.* (15). Cette dose a pour but de simuler un dosage de 1 g/j chez l'humain (52), proche des doses actuellement utilisées dans la recherche clinique. Le fait que de tels effets thérapeutiques aient pu être observés avec un dosage si raisonnable suggère que la dose thérapeutique de *H. erinaceus* soit facile à atteindre.

Les résultats thérapeutiques observés sur la cognition et la mémoire sont bien entendu induits, au moins partiellement, par la stimulation de la neurogénèse et l'action neuroprotectrice de *H. erinaceus*, mais il y aurait également une action au niveau du microbiote intestinal.

5.1.2. Etudes sur le tractus digestif

Zhu *et al.* ont démontré que chez la souris, l'administration de *H. erinaceus* a pour effet de stimuler, au niveau du tractus digestif, la prolifération de souches bactériennes anti-inflammatoires et immunostimulantes (53). De plus, une réduction du nombre de bactéries appartenant à des souches pro-inflammatoires a été observée (53).

Cette influence sur le microbiote intestinal est telle qu'elle est capable, comme il a été découvert dans une étude effectuée par Diling *et al.* sur le rat (54), de protéger le côlon contre des lésions inflammatoires. Cette capacité à promouvoir la prolifération des bactéries du microbiote digestif sain serait due à la nature « prébiotique » des polysaccharides de *H. erinaceus* (54). Une augmentation du taux sérique de cytokines anti-inflammatoires et une diminution du taux de cytokines pro-inflammatoires ont également été mesurées lors de cette étude (54), ce qui est en accord

avec les résultats d'autres études au cours desquelles ces paramètres ont été surveillés. Comme les taux sériques de ces cytokines sont modifiés par l'administration de *H. erinaceus*, il est en effet cohérent qu'elle engendre des effets anti-inflammatoires systémiques.

Ces effets thérapeutiques semblent être transposables chez l'Homme. Une étude effectuée par Xie *et al.* sur 13 volontaires sains (55) a produit des résultats particulièrement intéressants. Les participants ont quotidiennement consommé 3 g de poudre de *H. erinaceus* par jour pendant 7 jours. Une diversification du microbiote intestinal a été mise en évidence après les 7 j d'administration, avec, plus particulièrement, une augmentation des souches ayant des effets digestifs et systémiques bénéfiques, et une diminution des souches pathobiontes (55). Cet effet a perduré, bien qu'avec de légères modifications, même après la période de 7 j de wash-out suivant les 7 j d'administration (55). L'obtention de résultats significatifs avec une si courte durée de traitement est encourageante quant aux effets possibles avec une administration longue.

Le lien entre inflammation du tube digestif, déséquilibre du microbiote, et problèmes de santé physique et mentale étant de mieux en mieux établi, ces propriétés de *H. erinaceus* pourraient se révéler très intéressantes au regard du traitement de nombreuses pathologies, y compris le trouble dépressif.

5.1.3. Etudes sur les symptômes de dépression et d'anxiété

Yao *et al.* ont réalisé une étude sur les effets anti-inflammatoires et antidépresseurs de l'amycénone chez la souris (12). Celle-ci a permis de démontrer l'efficacité de cet extrait de *H. erinaceus* pour lutter contre certains symptômes d'une dépression induite par une injection de lipopolysaccharides (LPS) ; ceux-ci ont un effet pro-inflammatoire et induisent rapidement un comportement dépressif. Les souris au comportement dépressif ont eu de meilleurs résultats aux tests de suspension causale et de nage forcée avec un pré-traitement par amycénone, avec une administration unique de 200 mg/kg (12) (*N.B.* : ce dosage serait bien trop important chez l'humain, mais les doses chez la souris sont difficilement comparables et transposables aux humains, et cet essai a été réalisé sur environ 24 h). Il est intéressant de noter qu'aucune amélioration significative des résultats n'a été observée chez les souris témoins, non atteintes de dépression mais ayant reçu le même dosage d'amycénone (12).

Au cours de cette même étude, l'effet anti-inflammatoire de l'amycénone sur la souris a également été observé (12). L'amycénone, aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg, a été administrée en pré-traitement avant une injection de LPS. Les trois dosages ont permis une réduction significative de l'augmentation du TNF- α induite par l'administration de LPS. La dose de 200 mg/kg a également

permis une augmentation significative du taux sérique d'IL-10 après administration de LPS (12). Au vu du rôle de l'inflammation dans la dépression, il serait intéressant de savoir quelle part de l'activité anti-inflammatoire de cet extrait de *H. erinaceus* explique également ses effets sur la symptomatologie dépressive.

Une étude réalisée par Chiu *et al.* en 2018 confirme les effets anti-inflammatoires et surtout antidépresseurs de *H. erinaceus* chez la souris (15). Dans cette étude, le principe actif utilisé était un extrait éthanolique de mycélium de *H. erinaceus*, particulièrement riche en érinacine A. Une dose de 100, 200, ou 400 mg/kg/j a été administrée aux souris pendant 4 semaines. Pendant les deux dernières semaines, les souris ont été soumises à un stress répété (15). Un effet thérapeutique a été observé, particulièrement aux doses de 200 et 400 mg/kg/j, sur les symptômes dépressifs et l'anxiété. En effet, les temps d'immobilité aux tests de suspension par la queue et de nage forcée ont été significativement réduits par l'administration de *H. erinaceus*, et le temps de nage significativement allongé (15). Ces résultats indiquent une réduction de la symptomatologie dépressive induite par l'administration de *H. erinaceus*. De plus, les souris traitées par les dosages de 200 et 400 mg/kg/j ont eu de meilleurs résultats au test du labyrinthe en croix surélevé, qui évalue la symptomatologie anxieuse (15). Cela signifie qu'en plus de leur effet antidépresseur, les dosages de 200 et 400 mg/kg/j, administrés sur quatre semaines, ont eu un effet anxiolytique significatif sur les souris. Il est d'ailleurs pertinent de noter que les effets thérapeutiques et leur intensité sont dose-dépendants, du moins chez la souris.

Lors de cette étude, les taux de certains neurotransmetteurs ont été mesurés chez les souris. Ainsi, il a été observé que le stress infligé à celles-ci a causé une diminution significative de leurs taux de norépinéphrine, de dopamine et de sérotonine (15), ce qui est probablement corrélé à leur symptomatologie anxieuse et dépressive. Les dosages de 100, 200 et 400 mg/kg/j de *H. erinaceus* ont provoqué, chez les souris stressées, une élévation remarquable des taux de dopamine mesurés au niveau de l'hippocampe (15). Les doses de 200 et 400 mg/kg/j ont efficacement inhibé la diminution du taux de sérotonine induit par le stress, et la dose de 400 mg/kg/j a également fait augmenter la concentration de norépinéphrine (15).

En plus de son activité promotrice de la synthèse du NGF et de son action anti-inflammatoire, *H. erinaceus* aurait donc, chez la souris, une action dose-dépendante sur la synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur, notamment dans la dépression et l'anxiété.

Chiu *et al.* ont démontré, lors de l'induction des symptômes dépressifs chez les souris, qu'il existait simultanément une régulation négative de plusieurs voies de signalisation cérébrales. En l'occurrence, une diminution de l'expression du BDNF, de son récepteur TrkB (Tyrosine receptor kinase B) et de la PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) a été objectivée. Or, tous les dosages testés de

H. erinaceus ont efficacement inhibé cette régulation négative (15). Le BDNF et la voie de signalisation de PI3K étant impliqués dans la santé neuronale, le maintien de leur expression normale est important pour lutter contre les maladies neurologiques. Selon les résultats de cette étude, il semble que cela fasse partie des mécanismes d'action de *H. erinaceus* contre le trouble dépressif.

En plus des résultats positifs obtenus sur les symptômes dépressifs et anxieux, l'effet anti-inflammatoire de *H. erinaceus* a été confirmé lors de cette étude. Une inflammation induite par le stress répété a été objectivée chez les souris par l'élévation des taux mesurés d'IL-6 et de TNF- α . Tous les dosages de *H. erinaceus* testés ont significativement contré l'élévation du TNF- α , et les doses de 200 et 400 mg/kg/j ont également contré l'élévation de l'IL-6 (15).

Un article publié par Vigna *et al.* en 2019 établit le lien entre l'administration de *H. erinaceus* chez des souris et l'augmentation de la neurogénèse, particulièrement au niveau du gyrus denté (17). La présence de neurones jeunes dans le gyrus denté serait un facteur nécessaire à une réponse adéquate à un traitement antidépresseur (17). Il est donc possible de postuler qu'en plus de ses actions directes sur le trouble dépressif, l'administration de *H. erinaceus* pourrait permettre de potentialiser la réponse neurologique à un traitement antidépresseur, et, de façon plus large, pourrait favoriser l'obtention d'un profil neurologique se rapprochant de celui d'un individu non atteint de dépression.

Li *et al.* ont étudié l'effet de l'administration de *H. erinaceus* sur l'anxiété causée par des perturbations du sommeil chez la souris (56). Le sommeil est un paramètre primordial dans l'état de santé, notamment vis-à-vis de la santé neurologique. Celui-ci est impliqué dans la capacité cognitive, mais également dans l'humeur. Il existe un lien considérable entre les perturbations du sommeil et les troubles de l'humeur tels que l'anxiété et la dépression. Lors de cette étude, des conditions de perturbation du sommeil ont été simulées pendant neuf jours consécutifs par la réalisation quotidienne d'un test de suspension caudale de 15 min, toujours à la même heure, au début de la période lumineuse de 12h ; ce type de procédé perturbe la durée, la qualité et la structure du sommeil des souris, avec notamment une augmentation de la durée du sommeil REM (« Rapid Eye Movement ») et une réduction de la durée du sommeil non-REM, ou « sommeil lent » (56). Au cours des neuf jours, le temps d'immobilité des souris a graduellement augmenté, passant d'environ 40 % à environ 80 %, ce qui indique l'apparition de perturbations de l'humeur marquées (56). Deux groupes de souris ont reçu respectivement 75 mg/kg/j et 150 mg/kg/j de *H. erinaceus*, 20 minutes avant le début de la période lumineuse. Il a été observé que ces deux dosages induisaient une augmentation de la durée de sommeil non-REM, corrigeant donc la diminution de celui-ci que provoquent les tests de suspension caudale. Cependant, avec le dosage de 75 mg/kg/j, l'augmentation du sommeil non-REM n'était significative que pendant les cinq dernières heures de la période d'obscurité de 12 h, alors qu'elle était observable pendant la quasi-totalité de la période d'obscurité avec le dosage de 150 mg/kg/j (56). De plus, seule la dose de 150 mg/kg/j permettait d'obtenir une réduction de la durée du

sommeil REM, restaurant la structure habituelle du sommeil des souris (56). Ces résultats montrent qu'il existe un effet dose-dépendant marqué, du moins chez la souris, de *H. erinaceus* sur la structure des cycles de sommeil. De plus, divers tests d'évaluation de l'anxiété ont été effectués chez les animaux étudiés. Il en a résulté que seule la dose de 150 mg/kg/j avait un effet anxiolytique observable vis-à-vis de l'anxiété engendrée par les perturbations du sommeil. Cette réduction de l'anxiété était telle que lors de certains tests, les souris ayant reçu 150 mg/kg/j de *H. erinaceus* ont présenté des taux d'anxiété significativement inférieurs à ceux des souris témoin n'ayant pas été exposées à des conditions de stress (56). Les tests de suspension caudale quotidiens ont également eu pour effet de faire chuter les taux plasmatiques de dopamine mesurés, avec une diminution moyenne de 26.5 %, ainsi que les taux d'expression du BDNF. Le dosage de 150 mg/kg/j a engendré la restauration d'un taux plasmatique normal de dopamine, ainsi que l'augmentation de l'expression du BDNF (56). De façon surprenante, cependant, les taux de sérotonine et de GABA n'ont aucunement été modifiés par la supplémentation.

En 2021, Chong *et al.* ont publié une étude portant sur la pharmacodynamie des effets antidépresseurs de *H. erinaceus*, dans un modèle de dépression induit chez la souris (13). Les symptômes dépressifs ont été induits par une exposition à un stress de contrainte avec immobilisation pendant 6 h par jour, sur une durée de 14 jours. Les souris test ont reçu une injection intrapéritonéale quotidienne d'une solution de *H. erinaceus* dosée à 10 mg/kg ou 25 mg/kg selon les groupes, et ce pendant 4 semaines. Les résultats obtenus à l'issue de divers tests comportementaux confirment l'effet antidépresseur et anxiolytique de *H. erinaceus*, avec une efficacité anxiolytique plus marquée pour le dosage de 25 mg/kg/j que celui de 10 mg/kg/j (13).

En parallèle de la réalisation du protocole sur les animaux, un criblage des gènes susceptibles d'être ciblés par les molécules actives de *H. erinaceus* a été effectué. 182 gènes ont été décelés, notamment les gènes régulant l'expression :

- du NGF (facteur de croissance nerveuse)
- des TNF et IL, protéines impliquées dans la réponse inflammatoire
- de PIK3CA, une sous-unité protéique de l'enzyme PI3K, dont l'implication dans l'effet thérapeutique de *H. erinaceus* a été démontrée par Chiu *et al.* (15)
- de certaines caspases et protéines de la famille BCL-2 (B-cell Lymphoma 2), des protéines régulant l'apoptose cellulaire

Des analyses ultérieures ont également permis aux chercheurs de supposer que l'action antidépressive de *H. erinaceus* pourrait résulter de ses effets sur l'inflammation neuronale, le stress oxydatif, les facteurs neurotrophiques et la voie de signalisation cellulaire MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase) (13). Il a également été observé, lors de cette étude, que l'administration de *H. erinaceus*

faisait augmenter l'expression de multiples gènes et protéines favorisant la neurogénèse et la neuroplasticité. Parmi ceux-ci, on retrouve le BDNF et TrkB, dont l'implication dans son mécanisme d'action a déjà été constatée au cours de plusieurs études. Ces observations sont en concordance avec les résultats de l'analyse morphologique du cerveau des souris étudiées : une forte neurogénèse était observable au niveau du gyrus denté chez les souris ayant reçu la supplémentation en *H. erinaceus*. De façon étonnante, celle-ci était bien supérieure chez les souris ayant reçu le dosage de 10 mg/kg/j (13). On peut se demander, pourvu que ces résultats soient fiables, s'il existe un effet de saturation avec un dosage plus élevé, ou bien un tropisme préférentiel dose-dépendant de la neurogénèse engendrée. Pour savoir si l'effet antidépresseur et anxiolytique de *H. erinaceus* est médié par la neurogénèse, les chercheurs ont administré du témozolomide – un agent cytotoxique utilisé dans le traitement de tumeurs cérébrales, bloquant la neurogénèse (57) – aux souris traitées. Chez les souris du groupe placebo soumises à des conditions de stress, le témozolomide a entraîné une augmentation significative des symptômes dépressifs, ce qui semble indiquer que ceux-ci sont empirés par un blocage de la neurogénèse. De même, chez les souris traitées par *H. erinaceus*, l'administration de témozolomide a entièrement entravé l'effet antidépresseur et anxiolytique de ce traitement (13). Il semblerait donc, selon ces résultats, qu'une neurogénèse normale soit primordiale pour le maintien d'une bonne santé mentale, et que les effets antidépresseurs et anxiolytiques de *H. erinaceus* soient fortement médiés par son effet stimulant de la neurogénèse. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'au cours de cette étude, il a été démontré que *H. erinaceus* entrave significativement la neuro-inflammation causée par le stress, et ce par un mécanisme médié par la neurogénèse (13). L'inflammation neuronale constituant l'un des mécanismes physiopathologiques probables de la dépression, cet effet est particulièrement intéressant dans sa prise en charge.

5.2. Etudes sur des cellules humaines et essais cliniques

A l'heure actuelle, il existe plus d'études sur le potentiel neuroprotecteur pur de *H. erinaceus* que sur son efficacité thérapeutique sur la fonction cognitive, sur le sommeil et dans le cadre spécifique de la dépression. Cependant, comme dit plus haut, ces notions sont liées, du moins dans certains cas.

5.2.1. Etudes sur la fonction cognitive

Mori *et al.* ont effectué une étude sur des astrocytes humains. Le résultat est intéressant : l'extrait de sporophore entier de *H. erinaceus* a eu un effet sur l'expression de l'ARNm du NGF, mais

pas les héricénones C, D et E isolées, qui ont pourtant une activité promotrice de la synthèse du NGF démontrée (37). On peut tirer deux conclusions de ce résultat :

- L'effet d'induction de la synthèse du NGF par *H. erinaceus* est, au moins partiellement, médié par une modulation de l'expression génique de son ARN messenger.
- S'il n'y a pas eu d'erreur avec l'essai sur les héricénones isolées : soit les héricénones C-E promeuvent la synthèse du NGF par un mécanisme différent de la modification de l'expression génique de son ARNm, soit ce mécanisme d'action repose sur une action synergique avec d'autres molécules de *H. erinaceus*.

Une autre étude a été effectuée par Mori *et al.* sur des personnes de 50 à 80 ans, diagnostiquées comme ayant une déficience cognitive modérée (58). Il s'agit d'un essai clinique en double aveugle contre placebo, ayant donc, a priori, un bon niveau de fiabilité. Il y avait 15 sujets dans le groupe placebo, et 14 sujets dans le groupe *H. erinaceus* (à la suite d'une rétractation). L'administration orale quotidienne de quatre comprimés dosés à 250 mg de sporophore trois fois par jour (soit 3 g/j), pendant 16 semaines, a conduit à une amélioration significative des scores de fonction cognitive chez les personnes traitées. Cette amélioration a été progressive et proportionnelle au temps d'administration, avec des scores toujours meilleurs à 8, 12 puis 16 semaines (58). Il serait donc nécessaire, du moins dans le cadre de l'amélioration de la fonction cognitive, de suivre un traitement sur plusieurs mois pour obtenir une efficacité thérapeutique maximale. De plus, de multiples analyses biologiques ont été effectuées chez tous les patients inclus dans cette étude à 0, 8 et 16 semaines, de façon à surveiller leur état de santé général. Aucune différence significative n'a été observée entre les analyses du groupe placebo et du groupe traité (58), ce qui suggère une relative sécurité biologique de l'utilisation de ce complément alimentaire pendant plusieurs mois. Cependant, une personne s'est rétractée de l'essai suite à la survenue de problèmes digestifs, malgré le fait que leur intensité n'ait pas été évaluée comme nécessitant une interruption de traitement. On peut d'ailleurs noter que sept personnes dans le groupe *H. erinaceus*, mais également six personnes dans le groupe placebo ont connu des troubles digestifs modérés pendant la réalisation de l'étude. Aucun autre symptôme inhabituel n'a été documenté. Quatre semaines après l'arrêt de l'administration des compléments, les scores de fonction cognitive ont significativement diminué chez les sujets ayant reçu la supplémentation, mais sont restés significativement supérieurs à ceux du groupe placebo (58). Cela suggère que les effets thérapeutiques de *H. erinaceus* sont transitoires, en tous cas pour une dose de 3 g/j, mais qu'il existe tout de même une persistance partielle de ceux-ci pendant plusieurs semaines.

En 2001, une étude clinique menée par Kasahara *et al.*, portant sur 50 personnes démentes hospitalisées, a produit des résultats encourageants quant au potentiel thérapeutique de *H. erinaceus*

sur le traitement de la démence et dans l'amélioration de la qualité de vie de ces personnes. Après une administration quotidienne de 5 g de champignon lyophilisé pendant 6 mois, le niveau d'indépendance dans les tâches quotidiennes de certains patients a augmenté, en particulier celui des patients les plus lourdement handicapés (50). De plus, la supplémentation orale en *H. erinaceus* semble également avoir amélioré le fonctionnement de leur système immunitaire (50).

Otomo *et al.* ont effectué, en 2005, un essai clinique sur 7 patients atteints de démence à type d'Alzheimer et pris en charge en ambulatoire (50). Après administration quotidienne de 3 g de poudre de *H. erinaceus* pendant 3 mois, une personne sur ces sept a présenté une amélioration marquée de son score MMSE (Mini-Mental Score Examination). Fait autrement plus intéressant, un autre essai concomitant effectué dans les mêmes conditions a décelé une amélioration psycho-comportementale chez 18 patients traités en ambulatoire (50).

Plusieurs patients déments, cités dans un article de revue publié par Inanaga en 2012 (50), ont rapporté une amélioration subjective de leurs symptômes et de leur qualité de vie suite à une prise quotidienne d'Amyloban 3399, notamment par rapport à leur humeur, leur degré d'activité et de motivation, ou encore leur capacité à se lever plus tôt le matin. Cependant, il existe quelques exceptions, avec des personnes ayant rapporté de la nervosité voire de la violence.

Une amélioration nette des fonctions cognitives suite à l'administration d'Amyloban 3399 a également été observée chez des sujets âgés avec un déclin cognitif iatrogène dû à un traitement par hypnotiques, anxiolytiques ou antidépresseurs (50). Ces patients avaient déjà été suivis pendant un an, avec un maintien de ces résultats au cours de leur suivi.

Des personnes schizophrènes ont présenté, sous Amyloban 3399, une amélioration de leur humeur, de leur volonté d'apprendre, et un meilleur relationnel social (50). Des personnes socialement isolées à cause d'un handicap physique sont devenues plus actives et ont connu une amélioration de leur humeur globale (50).

5.2.2. Etudes sur le sommeil

Les effets cliniques de l'Amyloban 3399 ont été également étudiés sur le sommeil :

- La consommation quotidienne d'Amyloban 3399 en comprimés a eu les effets suivants sur des individus déments : augmentation de la vigilance diurne et du nombre d'heures d'éveil, et diminution de la somnolence en journée (50).
- Chez des individus sains mais hypersomniaques, l'Amyloban 3399 a normalisé leur durée de sommeil et augmenté leur vigilance diurne ; de plus, les troubles respiratoires du sommeil tels

que l'apnée du sommeil et les ronflements ont progressivement diminué au cours de deux mois d'administration quotidienne (50).

Ces effets positifs sur le sommeil et l'énergie diurne pourraient se révéler particulièrement pertinents dans la gestion de la dépression et de l'anxiété. En effet, les troubles du sommeil sont une comorbidité très fréquente (et étiologiquement cohérente) de ces problèmes de santé mentale. Un « cercle vicieux » peut rapidement se mettre en place dans une telle situation, puisque les troubles du sommeil peuvent avoir de nombreuses répercussions négatives sur le plan physique et psychique, et contribuent notamment aux troubles de l'humeur et au manque d'énergie déjà présents chez les sujets dépressifs. Le maintien d'un sommeil de qualité est essentiel à la santé de toute personne, mais plus particulièrement de celles souffrant de troubles neuropsychiatriques.

5.2.3. Etudes sur la dépression et l'anxiété

Une étude clinique menée par Nagano *et al.* en 2010 sur un groupe de 30 femmes traversant leur ménopause (59) avait déjà décelé une diminution significative de l'état dépressif et de l'anxiété chez des sujets ayant consommé de la poudre de *H. erinaceus* pendant 4 semaines. Cependant, ces résultats présentaient un biais conséquent : la diminution globale des symptômes d'anxiété et de dépression dans le groupe placebo avait été significativement identique à celle du groupe ayant consommé le champignon. Ces résultats étonnants pourraient s'expliquer partiellement par le mode consommation (des biscuits préparés avec de la poudre de *H. erinaceus*, ce qui est peu conventionnel), la durée de l'étude potentiellement insuffisante (les antidépresseurs classiques présentent une efficacité thérapeutique perceptible à partir de 4 semaines de traitement, donc la durée totale de cette étude), et des biais de mesure ou environnementaux (ce qui permettrait d'expliquer l'amélioration significative de l'état mental dans les deux groupes).

Une autre étude, publiée bien plus récemment en 2019 (17), donne un résultat plus convaincant. En effet, la consommation quotidienne de 1200 mg de poudre de *H. erinaceus* (composée de 80 % de mycélium et 20 % de sporophore) pendant 8 semaines a conduit à une amélioration significative de la dépression et de l'anxiété chez les sujets étudiés. Ce résultat a été maintenu après une période additionnelle de wash-out de 8 semaines. Ceci signifie non seulement que la consommation du champignon a été efficace sur la dépression lors de la période de prise, mais la durabilité des résultats dans le temps suggère qu'il pourrait s'agir d'un traitement curatif plutôt qu'uniquement symptomatique.

L'hypothèse mentionnée pour expliquer cela est la favorisation de la neuroplasticité induite par la consommation de ce champignon.

Vigna *et al.* ont effectué une étude (17) sur l'administration de *H. erinaceus* chez 77 personnes en surpoids souffrant de dépression, d'anxiété et/ou de troubles du sommeil. Le groupe témoin et le groupe ayant reçu la supplémentation en *H. erinaceus* ont suivi le même régime hypocalorique, et l'évolution des IMC au cours de l'essai a été significativement identique dans les deux groupes ; les différences entre le groupe témoin et le groupe *H. erinaceus* ne peuvent donc pas être attribuées à des paramètres nutritionnels ou à la forme physique. La répartition des participants dans les groupes était randomisée. Le complément alimentaire administré était composé à 80 % de mycélium et à 20 % d'extrait de sporophore, à raison de 400mg de *H. erinaceus* par gélule et de trois gélules par jour. Les participants ont reçu ce dosage quotidien pendant deux mois. La supplémentation en *H. erinaceus* a eu une efficacité clinique significative sur l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil des participants, avec un effet maintenu dans le temps même après une période de « wash-out » de deux mois additionnels sans aucune supplémentation. Ces paramètres ont été objectivés par deux différents questionnaires, le test de Zung et le SCL-90 (Symptom Checklist 90). Pour les personnes ayant reçu les gélules de *H. erinaceus*, la réduction moyenne des symptômes de dépression a été estimée à 30 %, et à plus de 40 % pour les symptômes d'anxiété (17).

6. Automédication : risques divers de contamination et effets indésirables

Bien que les propriétés neuroprotectrices de *H. erinaceus* aient déjà un bon niveau de preuve, en France, aucun champignon ne peut encore être formellement prescrit au grand public par des médecins. Malgré cela, il existe une consommation grandissante – et peu réglementée – de compléments alimentaires en tous genres, notamment via leur commerce en ligne ; cela vaut notamment pour ce champignon.

Avec la simple recherche des mots « *Heridium erinaceus* » dans le moteur de recherche Google, on voit apparaître diverses présentations de compléments alimentaires immédiatement disponibles à l'achat (Fig. 9). De nombreuses marques et vendeurs le commercialisent notamment sous son nom vernaculaire anglais « Lion's Mane » (crinière de lion), en tant que nootrope, c'est-à-dire comme modulateur cognitif et psychologique positif. On peut d'ailleurs trouver de nombreux témoignages de personnes qui en consomment sur Internet, notamment sur les réseaux sociaux (exemple : www.reddit.com/r/nootropics).



Figure 9. Exemples de présentations de *H. erinaceus* vendues en ligne.

De gauche à droite : 1. Gélules de la marque allemande Sunday Natural. 2. Poudre de la marque française Amoseeds. 3. Gouttes buvables de la marque chinoise CatFit / GreenPeople. 4. Gélules de la marque américaine Solaray.

6.1. Divers risques de contamination : bactéries, moisissures, métaux lourds

Il existe des vendeurs en ligne proposant des spores ou des fragments de mycélium de *H. erinaceus* pour permettre aux acheteurs de le cultiver directement chez eux. Cette façon de procéder, bien que probablement plus économique et écologique, présente des risques additionnels par rapport aux compléments déjà préparés. En effet, la culture de champignons nécessite un milieu humide, propice au développement de micro-organismes pathogènes si des conditions d'hygiène strictes ne sont pas respectées. Dans un environnement domestique, il est difficile de garantir l'absence de contamination des champignons et de leur substrat par des bactéries ou moisissures.

De plus, les champignons sont des organismes accumulateurs de substances polluantes, notamment de métaux lourds. Lors d'analyses chimiques, la présence d'arsenic, de plomb, de cadmium et de cuivre a été décelée dans le mycélium d' *H. erinaceus* et, en moindre quantité, dans son sporophore (34). Le potentiel de contamination aux métaux lourds représente un réel danger pour la santé, surtout si l'on envisage une consommation de ce champignon sur une durée importante, notamment dans le cadre d'une utilisation à visée préventive ou curative chronique. C'est la raison pour laquelle un contrôle qualité efficace et régulier des compléments alimentaires est primordial, afin de s'assurer que les spécialités commercialisées répondent aux normes en vigueur. À l'heure actuelle, de multiples entreprises basées en-dehors de l'Union Européenne (UE), non soumises aux normes de qualité des compléments alimentaires imposées par l'UE, peuvent malgré tout commercialiser leurs produits à l'international. Il faut donc, pour évaluer correctement le risque de contaminations, tenir compte du pays de fabrication et des normes auxquelles sont soumises les laboratoires distributeurs.

6.2. Effets indésirables

Au vu du faible nombre d'essais cliniques effectués sur l'humain et aux biais engendrés par leur non-représentativité de l'ensemble de la population, les effets indésirables potentiels de *H. erinaceus* ne sont pas encore documentés de façon exhaustive. Toutes les études dont son profil toxicologique est l'objet principal ont été effectuées sur l'animal uniquement (18). On peut spéculer sur certains risques encourus au vu des mécanismes d'action entrant en jeu.

Comme le NGF stimule la croissance et la fonction nerveuse, il sensibilise également les terminaisons nerveuses nociceptives (60). C'est d'ailleurs pour cette raison que des anticorps anti-NGF avaient été développés et étudiés comme traitements prospectifs de l'arthrose. On peut donc spéculer qu'à une durée et un dosage suffisamment élevés, l'induction de la production de NGF pourrait exacerber la symptomatologie de certaines neuropathies douloureuses. Cela reste à étudier, puisque certaines données scientifiques semblent indiquer que *H. erinaceus* pourrait avoir un effet antalgique vis-à-vis de certains types de douleur, notamment certaines douleurs neuropathiques (18).

Les inconforts digestifs sont les seuls effets indésirables de *H. erinaceus* bien documentés à l'heure actuelle.

6.3. Interactions

Similairement à ses effets indésirables, les interactions médicamenteuses impliquant *H. erinaceus* n'ont pour l'instant pas été suffisamment documentées.

Il a été observé que l'héricénone B a une forte activité antiagrégante plaquettaire (37), ce qui pourrait interférer avec de nombreux traitements. Cependant, cette trouvaille reste anecdotique et mérite une exploration ultérieure, pour voir si cet effet est considérable lors de l'administration d'une dose thérapeutique de sporophore et/ou de mycélium.

7. Discussion

H. erinaceus est cité dans de nombreuses études comme un aliment idéal pour la prévention de la survenue de divers problèmes psycho-comportementaux et du déclin cognitif.

Plusieurs études démontrent une amélioration objective mais également subjective de l'état général, en ce qui concerne l'humeur, le degré d'activité physique, le relationnel social, la qualité de sommeil, le niveau d'énergie et de vigilance, et l'aptitude cognitive. Ces paramètres sont tous

impliqués dans la symptomatologie (et parfois dans l'étiologie) des troubles dépressifs ; il est donc pertinent de pouvoir agir positivement sur ceux-ci avec un complément alimentaire facile à administrer, en accord avec les professionnels de santé qui suivent le patient dépressif.

Les recherches scientifiques sur *H. erinaceus* ont seulement débuté vers la fin des années 1990, et n'ont été portées que sur ses bienfaits sur la santé physique pendant plus d'une décennie (39). Le développement de l'intérêt de la communauté scientifique pour son utilisation dans la santé mentale est récent. Aussi, on peut s'attendre, dans les années qui arrivent, à ce qu'il existe une meilleure compréhension de sa pharmacodynamie et de sa pharmacocinétique, ainsi que des connaissances plus précises quant à ses indications thérapeutiques, ses dosages et modes d'administration optimaux, et son mode de cultivation idéal selon la composition désirée.

Il est d'ailleurs pertinent de rappeler que, comme avec toutes les substances actives tirées d'organismes vivants, il peut exister des grandes variations au niveau de la composition moléculaire et de la qualité de différents compléments à base de *H. erinaceus*. Comme nous l'avons vu précédemment, les activités thérapeutiques de ce champignon sont médiées par de multiples molécules, agissant probablement de façon synergique pour certaines d'entre elles, et dont la concentration peut significativement varier d'un spécimen à l'autre (vis-à-vis des diverses sous-espèces et des conditions de culture). De plus, l'utilisation de sporophores et/ou de mycélium, ainsi que la forme sous laquelle *H. erinaceus* est consommé – entier et frais, séché et pulvérisé, extraits formulés par diverses méthodes, *etc.* – sont des paramètres exerçant une influence considérable sur la composition moléculaire, la concentration et la biodisponibilité des molécules actives présentes.

Chapitre III – Les espèces du genre *Psilocybe* et leurs molécules psychoactives

Tout d'abord, il convient de rappeler que les informations apportées dans cette thèse n'ont aucunement pour but de promouvoir ou d'inciter à l'usage de substances illicites. Le contenu ci-après existe uniquement dans un but de recherche et d'information. Toute mention d'effets thérapeutiques ou de bienfaits associés à l'utilisation médicalement encadrée de ces substances est basée sur la recherche scientifique actuellement disponible, et ne saurait refléter les opinions personnelles des auteurs.

En France, toute forme de détention, de transport, d'utilisation ou de commercialisation de champignons à psilocybine et/ou hallucinogènes représente une infraction à la loi, et est passible de sanctions pénales (*cf.* partie 2.1 : Cadre légal des champignons psychoactifs et de leurs substances dérivées).

Le genre *Psilocybe* appartient à la famille des *Strophariaceae* et à l'ordre des *Agaricales* (61). Il comporte de nombreuses espèces : 144 étaient déjà identifiées en 2005 (62).

Le genre *Psilocybe* contient le plus grand nombre d'espèces hallucinogènes (63). Les principes actifs de structure indolique sont la psilocybine et la psilocine (voir paragraphes 2.2 et 2.3) ; ce sont des molécules psychodysléptiques, structurellement proches des dérivés de l'acide lysergique (LSD), naturellement présentes chez les espèces appartenant notamment au genre *Psilocybe*. La concentration en psilocybine de ces champignons varie généralement de 0,2 à 1 % de poids sec (64).

1. Présentation des espèces majeures du genre *Psilocybe*

Tous les champignons du genre *Psilocybe* sont des basidiomycètes de petite taille, avec des lames adnées, des spores foncées brunes-violacées, et arborant parfois un anneau plus ou moins persistant (65,66). Leur chair est bleuissante ou verdissante à la découpe, voire au contact (66,67). Des espèces de ce genre sont naturellement présentes tout autour du globe, avec des spécimens sauvages ayant été identifiés dans divers pays en Afrique, en Europe, en Asie, en Amérique Centrale et du Sud, ainsi qu'en Australie, aux Etats-Unis, au Mexique et au Canada (68). Toutes les espèces de *Psilocybe* actuellement décrites sont saprotrophes, avec divers substrats préférentiels selon les espèces et variétés : selles d'herbivores (variétés coprophiles), bois, terre, herbe ou encore racines (66).

Bien que la psilocybine et la psilocine soient présentes chez plusieurs genres de champignons, les plus fortes teneurs sont retrouvées chez des espèces du genre *Psilocybe* (68), avec des teneurs

allant de 0,01 % à 2,40 % du poids sec (66). Voici une liste non exhaustive de certaines espèces particulièrement connues :

- *Psilocybe semilanceata*

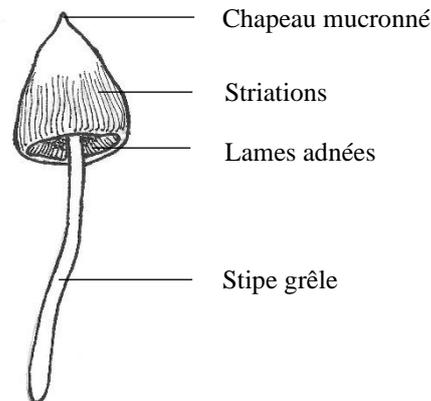


Figure 10. *Psilocybe semilanceata*

Son chapeau est brun à gris-vert, et son stipe brun à crème (69). La morphologie de cette espèce est caractéristique de nombreuses autres espèces de psilocybes. Cependant, comme la plupart des genres de champignons, le genre *Psilocybe* comprend des espèces et sous-espèces très polymorphes.

- *Psilocybe mexicana*

Ce champignon a marqué l'histoire de l'utilisation médicale de la psilocybine, puisque c'est de cette espèce qu'Albert Hofmann l'a extraite pour la première fois (70). Cette espèce fait partie de celles produisant des sclérotés de mycélium ; ceux-ci, surnommés « truffes », sont vendus légalement dans les « smartshops » aux Pays-Bas (66).

- *Psilocybe azurescens*

Cette espèce fait partie de celles ayant la plus grande teneur en psilocybine parmi celles analysées à ce jour, avec un pourcentage en psilocybine maximal enregistré de 1,78 % (64).

- *Psilocybe cubensis*

Le nom d'espèce *cubensis* vient du mycologue Franklin Sumner Earle, qui a décrit ce champignon en 1906 sous le nom (taxonomiquement incorrect) de *Stropharia cubensis*, en référence au fait qu'il l'ait découvert à Cuba.

Son stipe est blanc à beige foncé, et son chapeau orangé (71) (lui valant son surnom anglais de « golden cap », ou « chapeau doré »).

Dans son environnement naturel, il s'agit d'un champignon coprophile.

Cette espèce est la plus répandue dans le monde (70). Elle est réputée pour se cultiver facilement en intérieur, ce qui est fait l'espèce la plus prisée par les cultivateurs amateurs et les personnes en faisant un commerce illicite ; elle est aussi particulièrement populaire aux Pays-Bas (67). La plupart des spécimens de champignons à psilocybine actuellement cultivés sont des variétés de cette espèce (66).

- *Psilocybe cyanescens*

Son chapeau est brun, et son stipe couleur crème (72). Il est souvent confondu avec *Galerina* sp., notamment *G. marginata*, champignon mortel à amatoxines responsable du syndrome phalloïdien.

Des espèces de champignons appartenant à d'autres genres que *Psilocybe* contiennent également de la psilocybine, notamment certaines espèces appartenant aux genres *Stropharia*, *Conocybe*, *Panaeolus* (*Copelandia*), *Pluteus*, *Inocybe*, *Gymnopilus*, *Galerina*, *Pholiotina* et *Hypholoma* (63).

Il est très difficile d'établir une liste exhaustive des espèces hallucinogènes, du fait de divers facteurs. Parmi ceux-ci, le caractère transitoire de l'apparition de sporophores (seul signe visible de la présence de champignons), la difficulté de l'identification d'espèces si les ressources pour ce faire sont insuffisantes (63), et la législation stricte autour de ce type de champignon, même dans le cadre de la recherche scientifique.

2. Les molécules psychoactives

Après le cadre légal concernant les molécules psychoactives, les structures de ces molécules seront abordées.

2.1. Cadre légal des champignons psychoactifs et de leurs substances dérivées

Le cadre d'utilisation des champignons psychoactifs et de leurs molécules dérivées varie selon les pays.

- Consommation légalisée

La consommation de psilocybine par des particuliers n'est actuellement légale que dans moins d'une dizaine de pays : le Brésil, les Pays-Bas (sous forme de sclérote de mycélium uniquement),

l'Autriche, les Bahamas, les Iles Vierges Britanniques, la Jamaïque, le Népal et les Iles Samoa. Cependant, elle est dépénalisée dans un nombre croissant de villes et de pays, notamment en Italie, en Espagne, au Portugal, dans plusieurs villes majeures des Etats-Unis (notamment Denver, Colorado, qui fut la première à le faire suite à un référendum le 16 mai 2019 (65)) et, depuis 2020, dans tout l'état de l'Oregon.

- Consommation illicite en France

En France, l'Arrêté du 22 février 1990 catégorise les champignons hallucinogènes (toutes espèces confondues) ainsi que leurs molécules psychoactives (notamment la psilocybine et la psilocine) comme stupéfiants (65,73). Cela en rend illégaux le transport, la production, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition, l'emploi et la culture (65).

L'article L3421-1 du Code de la Santé Publique – Version modifiée par l'Ordonnance n°2021-409 du 8 avril 2021, art. 8 – stipule que l'usage illicite de substances naturelles ou synthétiques classées comme stupéfiants est passible de sanctions pénales, jusqu'à un an d'emprisonnement et 3 750 € d'amende. Dans certains cas, si cette infraction est commise lors de l'exercice professionnel d'agents du service public ou de personnels exerçant des activités de transport, cette sanction est portée à cinq ans d'emprisonnement et 75 000 € d'amende.

L'article L5432-1 du Code de la Santé Publique – Version modifiée par la Loi n°2020-1576 du 14 déc. 2020, art. 78 (V) – stipule que le non-respect, au sein d'une activité réglementée, des dispositions relatives à l'article L5132-8 (portant sur les substances vénéneuses réglementées) est passible de sanctions pénales, jusqu'à sept ans d'emprisonnement et 750 000 € d'amende selon les circonstances.

2.2. Psilocybine

La psilocybine est la molécule psychodysléptique présente en plus grande quantité dans les champignons psychotropes, et de loin la plus connue.

Il s'agit d'une molécule à noyau indole. Sa dénomination chimique complète est 4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine (74), parfois abrégée en 4-PO-DMT (Fig. 11). Elle est thermolabile et hydrosoluble (68).

Elle a été isolée pour la première fois en 1958 depuis le champignon *Psilocybe mexicana* (75), puis synthétisée en 1959 (64) par le chimiste suisse Albert Hofmann, qui a également beaucoup étudié (et potentiellement découvert) les propriétés hallucinogènes du LSD.

La psilocybine a été utilisée dans la recherche neurobiologique pour simuler la psychose (64), car certains de ses effets psychodysléptiques se rapprochent de symptômes psychotiques :

hallucinations sensorielles, modification de la perception et des systèmes de pensée, voire paranoïa. La présentation clinique des divers symptômes provoqués par sa consommation se nomme « syndrome psilocybie » (65).

2.3. Psilocine

La psilocine est le métabolite déphosphorylé de la psilocybine ; c'est celle-ci qui est réellement psychoactive, la psilocybine n'étant que son précurseur inactif. La psilocine est aussi naturellement présente dans les champignons à psilocybine, mais en quantité bien moindre (67).

Il s'agit d'une tryptamine dont la dénomination chimique complète est 4-hydroxy-*N,N*-diméthyltryptamine (74), plus communément abrégée en 4-HO-DMT (Fig. 11). Elle est bien plus lipophile que la psilocybine (64,68).

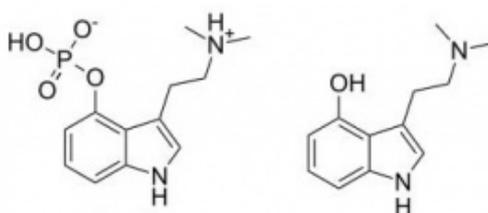


Figure 11. De gauche à droite : Psilocybine et Psilocine

La psilocine est un isomère de la bufoténine ou 5-hydroxy-*N,N*-diméthyltryptamine (5-HO-DMT), autre molécule psychoactive à l'effet hallucinogène ; leur seule différence configurationnelle est l'emplacement du groupement hydroxyle (67). Elle possède également, avec la psilocybine, une grande analogie structurale avec la sérotonine (5-hydroxytryptamine) (65).

2.4. Bécocystine (Fig. 12) et Norbaécocystine

Ces deux tryptamines sont également présentes dans les champignons à psilocybine, mais en moindre quantité, et elles sont bien moins psychoactives que la psilocine (74) ; il s'agit de précurseurs de la psilocybine (63).

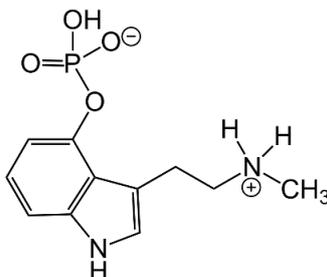


Figure 12. Bécocystine

(source : « Bécocystine », Wikipedia (76))

3. Pharmacocinétique de la psilocybine et la psilocine

Après ingestion, la psilocybine est rapidement absorbée par la muqueuse digestive : en effet, la psilocine est détectable dans le plasma sanguin seulement 20 à 40 min après la prise *per os* (77). Elle subit ensuite un premier passage hépatique.

Au cours de ce processus, elle est déphosphorylée en psilocine (68). Cette déphosphorylation est majoritairement effectuée au niveau intestinal par des phosphatases alcalines, ainsi que des estérases non spécifiques (64,77). Ce processus métabolique est également médié par les phosphatases alcalines en cas d'administration parentérale, notamment au niveau rénal (64). La psilocine subit ensuite parfois des réactions de phase I (notamment une déméthylation, une désamination et des oxydoréductions) et, le plus souvent, des réactions de phase II (80 % de glucuroconjugaison au niveau hépatique et intestinal) (63,64,68). La MAO (monoamine oxydase) et l'aldéhyde déshydrogénase sont impliquées dans son métabolisme hépatique (77). La psilocybine, la psilocine et leurs métabolites sont majoritairement éliminés par voie rénale (64,68). Sa demi-vie plasmatique chez l'humain après ingestion est d'environ 2,5 h chez les individus sains (64).

La concentration plasmatique maximale est atteinte après 80 à 100 min (77).

La biodisponibilité orale de la psilocine est de 52,7 % chez l'humain (70).

Les premiers signes cliniques surviennent environ 30 minutes après l'ingestion de champignons à psilocybine, et le syndrome psilocybin a une durée moyenne de 4 à 6 h (65), avec une disparition complète des effets principaux en moins de 12 h (63).

4. Pharmacodynamie de la psilocine : effet hallucinogène, potentiel thérapeutique dans la dépression

La psilocybine ne passe pas la barrière hématoencéphalique ; c'est sa forme déphosphorylée et psychoactive, la psilocine, qui peut la traverser librement (68). La psilocine a une activité agoniste (partielle ou pleine) sur divers récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques, notamment les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} (64). L'affinité pour le récepteur 5-HT_{2A} serait nécessaire à son effet hallucinogène (64), bien que celui-ci résulte d'un profil d'interactions complexe avec divers récepteurs, qui entraîne une modification transitoire des voies de signalisation neuronale (68). Il est intéressant de noter que, l'affinité de la psilocybine pour les récepteurs 5-HT_{2A} humains étant 15 fois plus élevée que son affinité pour ceux des rats (64), le rat n'est probablement pas le modèle animal le plus pertinent pour l'étude des effets hallucinogènes de la psilocybine sur l'Homme. L'affinité de la psilocine pour le récepteur 5-HT_{2A} pourrait expliquer, au moins en partie, son

potentiel thérapeutique dans la dépression, puisque ce récepteur joue un rôle dans une voie de signalisation neuronale impliquée dans la dépression (78). De plus, la psilocine a un effet inhibiteur sur les transporteurs de sérotonine sodium-dépendants, ce qui a pour effet d'augmenter la quantité de sérotonine dans les fentes synaptiques (68). Enfin, puisque la psilocine est partiellement métabolisée par la MAO, il se crée une inhibition compétitive avec la sérotonine, qui est métabolisée moins rapidement par la MAO et dont les taux intracérébraux restent donc plus élevés (77).

Lors d'études sur le rat, il a été observé que l'activité agoniste de la psilocybine sur le récepteur 5-HT_{2A} entraînait diverses expressions de neuroplasticité (78), comme une complexification de l'arborescence dendritique, la croissance d'épines dendritiques, ou encore la formation de synapses dans le cortex (78). Cette favorisation de la neuroplasticité serait également médiée une affinité pour le récepteur TrkB (79) (qui est également l'une des cibles des molécules actives de *H. erinaceus*). Si ce phénomène s'applique également à l'humain, cela pourrait constituer une explication physiologique à la notion d'importance du contexte dans les expériences psychédéliques et leurs conséquences. En effet, il est démontré que certains paramètres comme un état d'esprit adéquat, une intention positive spécifique, ainsi que la présence d'un contexte thérapeutique, ont une forte influence positive sur l'expérience psychédélique d'un sujet et l'augmentation ultérieure de son bien-être (80).

En plus de ses actions sur la neurotransmission sérotoninergique, la psilocybine aurait également des effets sur la neurotransmission glutamatergique, à l'instar d'autres traitements novateurs de la dépression tels que la kétamine (30).

La consommation de psilocybine a plusieurs effets observables sur l'activité cérébrale globale. En effet, elle fait diminuer l'activité cérébrale, notamment au niveau de l'amygdale, par une diminution de sa vascularisation (81). Cela aurait pour effet de favoriser l'humeur positive et de lutter contre la dépression, puisqu'une suractivation de l'amygdale est corrélée à ce type de symptôme (66,81). De plus, elle altère temporairement la signalisation au sein des réseaux neuronaux (82), notamment le traitement des informations au niveau temporel (66). La psilocybine entraîne une diminution de la vascularisation cérébrale globale, plus particulièrement celle des réseaux d'irrigation sanguine liés à la connectivité entre certaines régions cérébrales (66,81). La psilocybine modifie également l'activation des zones cérébrales sollicitées lors de l'évocation de souvenirs (66).

Les effets cliniques de la psilocybine sont soumis à une très grande variabilité inter et intra-individuelle, avec, comme mentionné ci-dessus, une influence considérable du contexte, mais également d'autres paramètres tels que la sensibilité personnelle à ce type de substance (67). Les paramètres relatifs à cette variabilité sont encore à l'étude, mais on peut formuler certaines hypothèses : nombre et répartition des récepteurs 5-HT concernés, différences métaboliques,

hormonales et/ou physiologiques, consommation à jeun, consommation concomitante de médicaments et/ou d'autres substances psychoactives...

Au-delà de ses effets neurologiques (incluant la modulation de la signalisation sérotoninergique, un mécanisme d'action pertinent et déjà utilisé dans la prise en charge de la dépression), la psilocybine à forte dose induit des expériences subjectives qui peuvent avoir, par leur nature, des répercussions positives. En effet, certains utilisateurs rapportent des expériences telles qu'une connexion à leur spiritualité, un sentiment de connexion à la nature et à l'humanité, une capacité d'analyse améliorée, une augmentation de l'empathie, une grande réceptivité émotionnelle, une catharsis, une perte de l'ego, une augmentation de la créativité, ou encore une sensation de rajeunissement (66,68,70). Selon les caractéristiques et la cause de l'épisode dépressif que traverse un individu, ce type d'expérience peut occasionner un changement de perspective, et donc modifier l'humeur à plus ou moins long terme. La plupart des personnes ayant consommé de la psilocybine dans le cadre d'une étude clinique sur celle-ci ont rapporté que cette expérience avait eu une signification personnelle et/ou spirituelle, et avait eu un impact positif durable sur leur attitude et leur comportement (68). Une corrélation a été retrouvée, dans plusieurs essais cliniques sur la psilocybine, entre l'importance personnelle subjective de l'expérience psychédélique et l'efficacité clinique sur la dépression et l'anxiété, ainsi que sur le bien-être ultérieur des individus (30,68,83). Une étude clinique a même mis en évidence une augmentation de la sensation de bien-être après consommation de psilocybine chez des sujets sains, liée aux types d'expériences spirituelles et personnelles cités précédemment (84).

Il convient, toutefois, de rappeler que dans un contexte suboptimal, et sans un encadrement adapté, la consommation d'hallucinogènes peut entraîner des effets indésirables aux conséquences graves voire mortelles (*cf.* partie 6.3.2.1.), et peut occasionner des expériences hallucinatoires négatives et/ou traumatisantes (85).

5. Usages traditionnels des champignons à psilocybine

L'utilisation de substances psychoactives naturelles pour leur potentiel enthéogène est une pratique qui a accompagné les communautés humaines depuis leurs premiers développements.

Les champignons à psilocybine ne font pas exception à ce fait, et ont été utilisés par l'Homme pendant des millénaires. Des peintures rupestres datées de jusqu'à plus de 7000 ans, découvertes en Europe et en Afrique, représentent des figures fongiques à la morphologie similaire aux psilocybes (86). Il existe des signes archéologiques de leur cultivation en Egypte antique, dont certains ont été découverts dans la tombe du pharaon Ounas (68).

Il y a des preuves archéologiques de l'utilisation rituelle de psilocybes par diverses civilisations mésoaméricaines, notamment les Mayas, qui appelaient *Psilocybe cubensis* « k'aizalaj Okox », et les Aztèques qui appelaient un ou plusieurs psilocybes « teonanácatl » (87), ce qui signifie « chair des dieux » (75). Un codex Mixtèque datant du début du XVI^e siècle dépeint une cérémonie lors de laquelle des divinités consomment des champignons sacrés, dont on présume qu'ils appartiennent à une espèce utilisée pour ses propriétés enthéogènes (66).

D'anciennes sculptures de pierre aux formes fongiques ont été trouvées au Mexique, au Guatemala, au Honduras et au Salvador, datant de jusqu'à 2500 ans (50). Au Guatemala plus particulièrement, neuf de ces sculptures présentent des décors de figures anthropomorphes en train de pulvériser ces champignons sacrés, probablement pour les rendre propres à une consommation rituelle (87).

Une sculpture du dieu des fleurs aztèque Xochipilli, trouvée au XVI^e siècle, représente divers champignons et plantes hallucinogènes, notamment *Psilocybe aztecorum* qui est endémique de la région où se trouve cette statue (87). La représentation de ce type de champignon aux côtés d'une figure divine confirme bien son caractère sacré, et son utilisation par ces populations à des fins spirituelles.

A Teotihuacán, l'une des villes les plus importantes de l'Amérique précolombienne, l'une des fresques murales du palais de Tepantitla, datée d'environ 500 ans, dépeint le dieu toltèque de la pluie Tlaloc. Là où tombent les gouttes de pluie qu'il crée, des champignons hallucinogènes surgissent, portés par des figures religieuses (87).

La plupart des rituels autour des champignons à psilocybine ont été fortement modifiés, voire bannis par la colonisation, par exemple au Mexique où les colons espagnols ont forcé l'arrêt de ces pratiques et ont même fait disparaître leurs descriptions de la littérature historique (75). Cela a conduit à beaucoup de méconnaissance et de confusion quant à ces usages pendant des siècles. Les populations où ces coutumes perdurent encore sont majoritairement celles installées à des altitudes supérieures à 1500 m, là où les colons ne se sont pas implantés (75), et où les conditions sont optimales pour le développement de ces champignons (62).

Malgré tout, ces rituels sacrés sont aujourd'hui souvent mêlés d'influences coloniales, comme chez les Mazatèques (un peuple indigène mexicain), où les cérémonies utilisant ces champignons sont maintenant fusionnées avec des rites catholiques (66,87).

En plus de leur utilisation en tant que substances enthéogènes, les champignons à psilocybine ont également été utilisés dans diverses cultures mésoaméricaines pour traiter plusieurs affections, telles que les rhumatismes ou l'anxiété, en tant qu'antalgiques dans les douleurs dentaires et abdominales, ou encore comme outils diagnostiques (66). Ils étaient également utilisés lors de rituels

individuels ou en groupe, notamment par les Mazatèques, dans un contexte d'amélioration de la santé mentale et émotionnelle, de résolution de conflits, ou de tensions ou difficultés sociales (66).

L'importance culturelle et spirituelle des champignons à psilocybine, toujours d'actualité dans de nombreux pays, doit amener les populations dont l'utilisation de ces champignons est plus récente à traiter ce sujet avec précaution, en tenant compte de ces éléments. Il existe un savoir ancestral étendu sur l'utilisation de cette substance, encore perpétué aujourd'hui, qui reste inaccessible à ceux qui n'évoluent pas au sein de ces cultures. Si une exploitation de ces champignons doit être faite dans un but thérapeutique détaché de la spiritualité, il serait cohérent que cela soit fait de façon à respecter les populations ayant découvert leurs vertus potentielles, ainsi que leurs lieux de vie. Par exemple, le protocole de Nagoya, visant à protéger le patrimoine bioculturel et la diversité biologique et génétique, régleme nte aujourd'hui localement l'exploitation de plusieurs espèces de *Psilocybe* endémiques du Mexique (66). La monétisation et l'exploitation de la propriété intellectuelle de peuples indigènes colonisés par de grandes entreprises pharmaceutiques est un phénomène qui s'est déjà répété au cours de l'Histoire (66). Il apparaît particulièrement important d'éviter de reproduire de schéma.

6. Usages actuels de la psilocybine

Les usages actuels de la psilocybine sont divers, allant des usages spirituels et récréatifs illicites vers un potentiel thérapeutique dans les cas de dépression.

6.1. Usage spirituel

Certains des rituels utilisant les champignons à psilocybine comme substance enthéogène, bien que majoritairement altérés par le colonialisme, subsistent encore de nos jours parmi les populations qui les pratiquent depuis des siècles. Par exemple, de nombreux groupes ethniques mexicains les utilisent à l'heure actuelle, notamment dans le but de faire perdurer leurs anciennes traditions sacrées (66).

Cependant, en parallèle, un phénomène est apparu depuis ces dernières décennies : le « tourisme chamanique », aussi appelé « tourisme psychédélique » ou de façon plus globale « tourisme de la drogue ». Ce phénomène a été documenté depuis la fin des années 1970, avec le constat que des étrangers demandaient des séances avec la guérisseuse mazatèque María Sabina dans le but de « trouver Dieu » ou simplement « par curiosité », alors qu'elle n'avait, auparavant, eu à utiliser les champignons à psilocybine que pour soigner des malades (66).

Aujourd'hui, de plus en plus d'europeens et d'états-uniens pratiquent un tourisme entièrement centré sur la consommation de substances hallucinogènes naturelles, dont l'usage cérémonial est autorisé et/ou traditionnel dans leur pays de destination. Les raisons individuelles énoncées par les personnes le pratiquant sont diverses : recherche d'introspection et de spiritualité, immersion totale dans une autre culture, changement de perspective sur leur vie, recherche d'une expérience intense et nouvelle... et recherche de bien-être ou de mieux-être.

Un commerce entier s'est construit autour de ce nouveau type de tourisme, avec une commercialisation et une circulation importante des substances utilisées, notamment les champignons à psilocybine. De plus, des cérémonies anciennement pratiquées en groupes réduits et fermés, exclusivement composés de personnes habitant ces régions et connaissant la tradition spirituelle qui les entoure, sont devenues de grandes attractions touristiques proposées à tout un chacun moyennant paiement (75). L'axe du bien-être ou du mieux-être psychique, voire de la guérison de certaines pathologies psychiatriques, est particulièrement vanté par les acteurs de ce tourisme qui en profitent financièrement.

6.2. Usage récréatif

Les champignons à psilocybine sont majoritairement connus pour leurs propriétés psychodysléptiques et les expériences psychédéliques, dites « voyages » (« trips »), que leur consommation induit, leur valant leur surnom de « champignons magiques ».

L'intérêt des occidentaux pour ces champignons est particulièrement récent par rapport à la chronologie de leur consommation humaine. En effet, c'est dans les années 1950 que leur utilisation rituelle a été « redécouverte » (75), faisant fleurir un engouement pour ceux-ci dans le corps scientifique et médical, mais également dans la culture populaire. Ils ont notamment été l'une des drogues illicites de choix lors des années 1960 (64,75), particulièrement au sein du mouvement hippie (70), où ils ont occupé une place centrale dans la notion du psychédélisme.

Avant cette explosion de popularité, il n'y avait pas ou très peu de cadre légal autour de la possession et la consommation de psilocybine (75), puisque cette substance ne circulait que très peu auparavant. C'est d'ailleurs pourquoi, pendant quelques années à cette période, la psilocybine avait déjà pu faire l'objet de recherches expérimentales et être utilisée dans le cadre de psychothérapies (64). Le laboratoire Sandoz, pour lequel travaillait Albert Hofmann, a même commercialisé des comprimés de psilocybine synthétique sous le nom commercial « Indocybin », à des fins expérimentales et psychothérapeutiques (67,88) C'est en 1970 que la psilocybine et la psilocine ont été classées comme substances de catégorie 1 (64) aux Etats-Unis sous le « Controlled Substances

Act », en faisant, au regard de la loi, des drogues à fort potentiel addictogène sans utilité médicale aucune, nécessitant le plus fort degré de contrôle disponible.

En France, en 2017, il est estimé qu'environ 5,3 % des adultes de 18 à 64 ans avaient utilisé des champignons hallucinogènes au moins une fois au cours de leur vie (89).

Bien qu'il soit impossible (et incorrect) de faire un parallèle direct entre une utilisation rituelle, culturellement et spirituellement motivée d'une substance, et son utilisation « récréative » dans un contexte individuel, l'histoire de la consommation de substances hallucinogènes naturelles est extrêmement riche, et ce phénomène a subsisté dans des contextes divers et sur une période très étendue. Cela implique certainement l'existence de liens – positifs et négatifs – entre l'utilisation de celles-ci et le bien-être humain.

Enfin, comme avec d'autres substances illicites, une part des consommateurs de substances hallucinogènes cherche à s'automédiquer, ou du moins à trouver une échappatoire face à des problèmes de santé mentale ou physique. C'est notamment pour cette raison qu'on retrouve souvent une forte corrélation entre problèmes psychosociaux et usage de drogues ; par exemple, lors d'une étude publiée dans *European Psychiatry*, un lien entre consommation de psilocybine et trouble dépressif majeur a été mis en évidence chez les adolescents (90). La probabilité qu'un adolescent ait déjà consommé de la psilocybine était environ 2 fois supérieure s'il était également atteint de dépression (90) ; reste à déterminer dans quel sens fonctionne ce lien, s'il y a un rapport de cause à effet...

6.3. Usage thérapeutique dans la dépression

Certains pays proposent déjà, bien qu'à une échelle assez réduite, des thérapies autour de la psilocybine pour divers troubles psychiatriques et problèmes de santé mentale, notamment la dépression.

L'Oregon met actuellement en place des centres de soins qui devraient proposer, à partir de 2023, des programmes thérapeutiques utilisant *Psilocybe cubensis* (91). Malgré les nombreux débats et batailles politiques que cette pratique engendre, la légalisation de cette thérapie dans un état des Etats-Unis, pays très influent dans le domaine de la santé, représente une avancée historique pour l'utilisation médicale des psychotropes naturels.

6.3.1. Études cliniques sur l'efficacité de la psilocybine dans le traitement de la dépression

L'un des leaders mondiaux dans la recherche sur les substances thérapeutiques psychédéliques est le centre de recherche du complexe hospitalo-universitaire Johns Hopkins à Baltimore, aux Etats-Unis. Ce centre a obtenu une autorisation dérogatoire en 2000 pour pouvoir effectuer des études cliniques sur volontaires sains naïfs à ce type de substances (92). Nous allons citer ici quelques études réalisées, sans avoir la prétention d'être exhaustif.

Davis *et al.*, chercheurs au sein du centre Johns Hopkins cité ci-dessus, ont réalisé un essai clinique randomisé, publié en 2020, sur l'efficacité d'un traitement à base de psilocybine dans le trouble dépressif majeur (30). L'étude portait sur 24 patients (après désistement spontané de 3 patients) atteints de dépression modérée à sévère et ne suivant pas de traitement médicamenteux pour celle-ci. Les sujets ont été randomisés entre le groupe « traitement immédiat », qui a commencé le protocole de traitement immédiatement, et le groupe « traitement différé », qui l'a commencé après une période d'attente de 8 semaines ; ce dernier groupe servait également de groupe témoin (30). Le protocole comprenait un suivi régulier sur 8 semaines, ainsi que deux sessions d'administration de psilocybine, une première avec une dose « modérément élevée » (20 mg/70 kg de poids corporel) puis, à 1,6 semaines d'intervalle en moyenne, une seconde avec une dose « élevée » (30 mg/70 kg de poids corporel) (30). La psilocybine était administrée par voie orale, sous forme de gélules. Une psychothérapie d'accompagnement était pourvue aux sujets lors des sessions d'administration. Un contexte facilitant la relaxation et l'introspection était mis en place, et comprenait un accompagnement constant par un à deux « facilitateurs » lors des sessions (30). Ce rôle de facilitateur est un équivalent médicalisé de celui des guides ou guérisseurs (« curanderos ») dans les civilisations utilisant les champignons à psilocybine depuis des siècles. Son importance pour assurer que le sujet ait une expérience positive et bénéfique a déjà été largement observée et démontrée (66,68).

Une diminution significative des symptômes dépressifs a été observée à 1 et 4 semaines après l'administration de la seconde dose de psilocybine, par comparaison au groupe « traitement différé », n'ayant encore reçu aucun traitement (30). Plus précisément, le questionnaire utilisé était le GRID-Hamilton Depression Rating Scale, pour lequel les scores fonctionnent ainsi : un score de 0-7 est considéré comme normal, 8-16 correspond à une dépression légère, 17-23 à une dépression modérée, et ≥ 24 à une dépression sévère (93). Les sujets traités en premier avaient un score moyen de 22,9 (début du protocole) ; une semaine après la seconde dose de psilocybine, celui-ci est passé à 8,0 en moyenne, puis à 8,5 à la fin des 8 semaines du protocole (la différence observée entre ces deux derniers scores n'étant pas significative) (30). Cette diminution est particulièrement conséquente,

puisque les sujets sont rapidement passés d'un score moyen à la limite entre dépression modérée et sévère, à un score moyen à la limite entre dépression légère et rémission. Pour le groupe de traitement différé, n'ayant pas reçu de psilocybine à ce stade, les scores sont restés stables autour de 22-23 points tout au long des 8 semaines, ce qui permet d'exclure certains biais possibles au niveau de l'environnement. A la fin des 8 semaines, 71 % des patients avaient eu une réponse significative au traitement, avec 54 % des patients répondant aux critères de rémission (score ≤ 7) (30). La diminution des symptômes des patients répondeurs a pu être observée dès le premier jour après la première administration de psilocybine (30), ce qui suggère, en plus de son effet antidépresseur soutenu sur au moins 4 semaines, une action thérapeutique particulièrement rapide de la psilocybine. Malgré l'existence d'individus non-répondeurs, ces résultats restent très encourageants.

Cette étude a été prolongée pour inclure un suivi des participants sur 12 mois (83). Les scores moyens des participants sont restés bas, avec un score moyen de 9,3 à 3 mois, 7,0 à 6 mois, et 7,7 à 12 mois (83). Cela signifie que l'efficacité thérapeutique de la psilocybine dans la dépression pourrait conduire, dans les meilleurs cas, à une rémission complète et particulièrement durable (sur plus d'un an). Cependant, il est à noter que 8 des participants (soit 33 %) avaient entamé un traitement antidépresseur avant la fin du suivi de 12 mois (83), ce qui signifie que l'effet de la psilocybine n'a pas été suffisant pour traiter leurs symptômes à lui seul ; cela crée un biais significatif dans les résultats recueillis.

Griffiths *et al.* ont étudié les effets de la psilocybine sur 51 patients chez lesquels un état dépressif et/ou anxieux était induit par un cancer engageant leur pronostic vital (94). Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle. Les participants ont été assignés au groupe « dose élevée en premier » ou au groupe « dose faible en premier ». La dose élevée était de 22 ou 30 mg/70 kg, la dose faible de 1 ou 3 mg/70 kg (doses considérées comme le placebo inactif, car très peu actives en administration ponctuelle). Deux sessions d'administration ont été effectuées à 5 semaines d'intervalle environ. Le groupe « dose élevée en premier » a reçu la dose élevée lors de la première session d'administration et la dose faible lors de la seconde, et vice-versa pour le groupe « dose faible en premier ». Les séances d'administration ont été effectuées dans un environnement adapté et avec un accompagnement constant par des moniteurs formés.

Dans les deux groupes, une réduction significative des symptômes dépressifs a été observée après administration de la dose élevée de psilocybine. Dans le groupe « dose élevée en premier », une réponse cliniquement significative a été observée chez 92 % des patients, et une rémission chez 60 % d'entre eux (94). Il y a également eu, chez certains sujets, une légère amélioration des symptômes après administration des doses faibles (94), ce qui pourrait être attribué à l'effet des attentes

thérapeutiques des patients, à une activité thérapeutique inattendue de doses très faibles, ou bien à des biais divers. De surcroît, les effets thérapeutiques ont été très bien maintenus dans le temps, avec un taux de réponse cliniquement significative à 79 % et un taux de rémission ayant augmenté à 71 % dans le groupe « dose élevée en premier » (94). Il y a également eu des résultats thérapeutiques très intéressants et durables (avec de meilleurs taux de réponse et de rémission à 6 mois qu'après la première session) sur les symptômes anxieux (94). Les résultats obtenus par Davis *et al.* en 2020 (30) sont en accord avec ces observations, tant sur le plan de l'efficacité thérapeutique de la psilocybine que sur la durée importante de la réponse clinique qu'elle peut engendrer.

Cette étude incluant uniquement des patients dont les troubles de l'humeur étaient directement corrélés à une pathologie physique, on peut en déduire que la psilocybine pourrait être une option thérapeutique intéressante dans ce type de situation. En effet, son profil de tolérance semble être relativement bon lorsqu'elle est administrée dans un contexte médical, avec des effets indésirables majoritairement transitoires. De plus, la possibilité d'obtenir des effets thérapeutiques durables avec des prises très ponctuelles pourrait s'avérer particulièrement intéressante pour des individus polymédiqués, consacrant déjà beaucoup de temps et d'énergie à leur parcours de soins.

Une étude publiée en 2021 par Carhart-Harris *et al.* (78), dans le *New England Journal of Medicine*, compare l'efficacité d'un traitement par escitalopram et d'un protocole thérapeutique utilisant de la psilocybine. L'escitalopram appartient à la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et est une molécule « gold-standard » parmi les antidépresseurs actuellement utilisés.

Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé en double-aveugle. Les 59 participants étaient atteints d'une dépression de longue durée, d'intensité modérée à sévère. L'étude a été menée sur six semaines, ce qui pourrait poser un problème au niveau de l'estimation de l'efficacité du traitement : bien que l'efficacité thérapeutique de l'escitalopram soit généralement observable à 4 semaines de prise, l'efficacité maximale de la plupart des antidépresseurs est atteinte après plusieurs mois de traitement. Pour ce qui est de la psilocybine, la durée idéale de traitement et le délai avant l'observation de l'efficacité maximale ne sont pas encore connus.

Le groupe « escitalopram » a reçu une dose quotidienne de 10 mg d'escitalopram pendant les trois premières semaines et 20 mg pendant les trois semaines suivantes, ainsi que deux doses de 1 mg de psilocybine (dose témoin négatif sans effet observable) à trois semaines d'intervalle. Le groupe « psilocybine » a reçu un placebo quotidien, ainsi que deux doses de 25 mg de psilocybine à trois semaines d'intervalle.

Les deux protocoles se sont avérés efficaces dans le traitement des symptômes des patients à six semaines après le début de l'essai, sans différence significative entre l'escitalopram et la psilocybine au regard du principal questionnaire d'évaluation des symptômes utilisé. L'efficacité clinique était légèrement meilleure avec la psilocybine qu'avec l'escitalopram selon des questionnaires annexes réalisés par les participants, mais la significativité de cette différence n'a pas été formellement établie.

Ces résultats démontrent bien l'efficacité thérapeutique de la psilocybine dans le traitement de la dépression modérée à sévère. Cependant, son efficacité clinique n'est pas significativement meilleure que celle d'un ISRS, en tous cas dans le contexte dans lequel elle a été administrée lors de cette étude.

Il y a toutefois des différences intéressantes entre le groupe « escitalopram » et le groupe « psilocybine » :

- Les patients sous psilocybine ont rapporté une meilleure amélioration de certaines aptitudes émotionnelles que ceux sous escitalopram : capacité à pleurer, empathie, amplitude émotionnelle et capacité à ressentir du plaisir (78).
- Les patients sous psilocybine se sentaient moins somnolents que ceux sous escitalopram (78).

La tolérance générale de la psilocybine était très bonne par comparaison avec l'escitalopram. Tous les effets indésirables rapportés par les patients sous psilocybine ont également été rapportés sous escitalopram à une fréquence comparable, et certains effets indésirables survenus avec l'escitalopram n'ont pas été rapportés par les patients sous psilocybine (78).

Une étude de Goodwin *et al.*, publiée en 2022 dans le même journal que la précédente, vise à évaluer l'intérêt thérapeutique de la psilocybine dans le traitement de la dépression sévère difficile à traiter (95). Il s'agit également d'un essai clinique randomisé en double aveugle, mené sur 233 participants atteints de dépression modérée à sévère et résistante au traitement. Tout traitement antidépresseur a été stoppé au minimum 3 semaines avant l'administration de psilocybine. Les participants ont été répartis en trois groupes selon le dosage reçu : 25 mg, 10 mg, et 1 mg. La dose de 1 mg faisait office de témoin négatif ; en effet, un dosage inférieur à 0,045 mg/kg (soit 3,15 mg pour un adulte de 70 kg) n'induirait pas d'effets observables significatifs en administration ponctuelle (64).

Un soutien psychologique équivalent a été apporté à tous les participants pendant le déroulement de l'étude, y compris lors de l'administration de psilocybine, qui était effectuée dans un contexte calme favorisant l'introspection (95). Une seule administration a été effectuée par personne. Trois semaines après l'administration, l'évaluation des symptômes dépressifs des patients a été

effectuée selon l'échelle MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, soit l'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg). Une diminution significative des scores obtenus a été mesurée pour le groupe « 25 mg » par rapport au groupe « 1 mg ». Les scores observés dans le groupe « 10 mg » étaient également plus bas que ceux du groupe « 1 mg », mais la différence entre ceux-ci n'était pas statistiquement significative (95). Le taux de réponse clinique à 3 semaines était de 37 % dans le groupe « 25 mg », 19 % dans le groupe « 10 mg » et, de façon inattendue, 18 % dans le groupe « 1 mg ». Le taux de rémission était de 29 % dans le groupe « 25 mg », 9 % dans le groupe « 10 mg » et 8 % dans le groupe « 1 mg ». Ces taux de réponse sont inférieurs à ceux que l'on peut obtenir avec des antidépresseurs classiques (95).

A 12 semaines post-administration, les différences de réponse clinique constatées entre les groupes n'étaient pas statistiquement significatives (95). On notera que plus d'un tiers des participants a commencé un traitement par antidépresseurs avant la visite de contrôle à 12 semaines (sachant que deux tiers des patients étaient sous antidépresseurs lors de leur inclusion dans l'étude) (95). Cela pourrait avoir biaisé les résultats recueillis à la fin de l'essai clinique.

Il est intéressant de noter que la psilocybine administrée au cours de cette dernière étude était, comme dans la plupart des études cliniques, une forme synthétique pure (95), plutôt qu'un extrait de champignon contenant de la psilocybine. Comme pour les molécules actives en phytothérapie, on peut s'interroger, en mycothérapie, sur la différence potentielle d'activité entre la molécule seule et la plante ou le champignon sous forme entière, pulvérisée, d'extrait, *etc.* En effet, certains principes actifs naturels exercent une action synergique (qu'elle soit thérapeutiquement avantageuse ou pas) avec d'autres composants présents dans l'organisme duquel ils proviennent (96). Par exemple, il a été démontré, chez la souris, que l'administration d'un extrait du champignon *Psilocybe argenticipes* avait une efficacité anxiolytique supérieure à l'administration d'une dose de psilocybine purifiée équivalente (70).

6.3.2. Effets indésirables, Interactions et Biais de perception

Les nombreux effets indésirables, les interactions et les biais d'efficacité perçue quant à l'utilisation de la psilocybine seront abordés ci-dessous.

6.3.2.1. Effets indésirables

Il existe de très nombreux effets indésirables potentiels liés à la consommation de psilocybine, qu'elle soit sous forme pure isolée ou naturellement présente dans un champignon. Leur sévérité est très variable, pouvant être aussi bien mineure que mortelle.

Tout d'abord, bien qu'il s'agisse d'un effet attendu au-delà d'une certaine dose, les hallucinations sensorielles peuvent représenter, par leur nature et/ou leurs conséquences, un effet indésirable pouvant être grave, voire létal. Par exemple, divers cas mortels de défenestration, de sauts et de chutes depuis des bâtiments ou lieux élevés ont été documentés (97,98). Ces perturbations sensorielles peuvent inclure des troubles de la vision colorée ainsi que des perturbations visuelles, jusqu'à des hallucinations vraies, avec des perceptions sensorielles ne correspondant à aucun stimulus existant (65,67), ou fonctionnant par synesthésie (68).

D'autres troubles neurosensoriels surviennent habituellement lors d'un syndrome psilocybien, notamment une désorientation temporo-spatiale et des troubles de la coordination motrice (65), ainsi que des étourdissements, des vertiges, et une altération de la perception de la réalité (67). Ceux-ci peuvent, au même titre que les hallucinations, entraîner des conséquences graves voire létales. En effet, la désorientation provoquée par l'utilisation de psilocybine a forte dose peut occasionner des comportements de mise en danger physique vis-à-vis de soi-même ou d'autrui ; ces comportements sont corrélés au dosage, à l'environnement, ainsi qu'à la difficulté perçue de l'expérience et à sa durée (68).

L'effet indésirable bénin le plus fréquent est la survenue de céphalées (78,87), qui apparaissent généralement dans les 24 h après la consommation (78), et qui peuvent persister pendant plusieurs jours, malgré l'arrêt des symptômes principaux après 6 à 8 h (87). Les individus peuvent également présenter des frissons et des douleurs musculaires, réversibles rapidement (67).

Les douleurs abdominales, nausées et vomissements sont un effet indésirable fréquent (68,78), et ceux-ci peuvent être particulièrement intenses et persistants (67). Il se peut qu'ils soient partiellement causés par la quantité importante de chitine ingérée lors de la consommation des champignons (68), celle-ci étant indigeste, en particulier chez les personnes qui y sont intolérantes. Des complications gastro-intestinales ont été documentées (66).

De rares cas de crises convulsives, dont la survenue est favorisée par un état de stress physiologique, ont été rapportés (68), ainsi que des effets neurotoxiques (63).

Une asthénie (souvent précédée d'une sensation modérée de relaxation (67)) peut également se présenter assez rapidement après la consommation (65) et durer pendant plus de 24 h (63).

Des atteintes rénales (bénignes ou compliquées) peuvent survenir (63,66), notamment du fait de l'élimination rénale des métabolites de la psilocybine.

Une élévation des transaminases, bien que peu fréquente, peut être observée (63).

La psilocybine peut provoquer divers troubles de l'humeur, comme l'euphorie, ou au contraire une agitation, une prostration, une logorrhée, et/ou une anxiété, pouvant engendrer des crises de

panique (65,67). De nombreux cas de modifications comportementales, notamment des accès d'agressivité et de violence, ont été rapportés (68). Divers cas d'idéation et de comportements auto-agressifs et/ou suicidaires sont documentés (66). La psilocybine peut également déclencher un trouble dissociatif (dépersonnalisation) et la survenue d'un état psychotique (67). Ces effets sont d'ailleurs liés au phénomène connu sous le nom de « bad trip ». Ceux-ci peuvent s'avérer particulièrement dommageables pour les personnes sujettes à (ou susceptibles de développer) certains troubles psychiatriques dont la dépersonnalisation et la psychose sont des symptômes. Bien qu'il n'existe actuellement pas de consensus scientifique quant à la corrélation entre la consommation d'hallucinogènes et l'incidence de maladies psychiatriques telles que la schizophrénie (68), il est admis qu'elle peut, pour le moins, exacerber des problèmes de santé mentale sous-jacents (66). Il est également possible, rarement, qu'un individu développe un syndrome post-hallucinatoire persistant, soit la persistance d'hallucinations (le plus souvent visuelles) pendant des mois, voire des années après la consommation d'une substance hallucinogène (68).

Au-delà de 20 mg, la psilocybine peut provoquer des effets dits anticholinergiques (67,87) : tachycardie sinusale et hypertension artérielle (effets très fréquents (94)), troubles de l'accommodation visuelle, ralentissement du transit, mydriase, tachypnée, et risque de rétention urinaire et de glaucome aigu à angle fermé. Cependant, elle n'occasionne généralement pas d'hyperthermie marquée (67).

De rares cas de rhabdomyolyse ont été documentés (99).

Hypothétiquement, une valvulopathie pourrait survenir à la suite d'une consommation particulièrement fréquente de psilocybine, de par son affinité pour les récepteurs 5-HT_{2B} cardiaques, capables de stimuler la production de fibroblastes (68). Un cas d'infarctus du myocarde a été enregistré (63).

La plupart des effets indésirables sus-cités sont partiellement évitables grâce à la mise en place d'un encadrement médical, d'un contexte et d'un plan de traitement adaptés au patient. S'ils devaient survenir, la plupart de ceux-ci pourraient également être amoindris et/ou supprimés via un accompagnement adéquat par une équipe de professionnels de santé formés.

Les hospitalisations suite à une intoxication à la psilocybine restent relativement rares par rapport à la fréquence des consommations, et ont le plus souvent lieu à l'occasion d'une complication telle qu'une anxiété interne ou un « bad trip » (65). Les études sur l'animal suggèrent que la marge thérapeutique soit très large au niveau de la toxicité propre de la psilocybine (68) ; cependant, cette molécule fait partie de celles dont le métabolisme est très différent chez l'humain. De surcroît, la sécurité d'utilisation des substances hallucinogènes est non seulement déterminée par leur toxicité,

mais aussi et surtout par les répercussions psycho-comportementales possibles de leurs effets psychodysléptiques.

Contrairement à de nombreuses substances psychoactives (licites et illicites) et à la croyance populaire, les substances hallucinogènes présentent un potentiel addictogène faible (85). La consommation répétée de psilocybine provoque un effet de tolérance, avec une régulation négative des récepteurs sérotoninergiques dont elle est un ligand ; cependant, ce phénomène ne dure qu'une à quatre semaines après l'arrêt de la consommation (68).

6.3.2.2. Interactions

Au vu du statut légal mondial de la psilocybine et de ses dérivés, il est évident que la pharmacologie de ces composés est encore largement méconnue. Voici, ci-dessous, certaines des interactions documentées à ce jour.

L'utilisation concomitante de tramadol augmente le risque de survenue d'une crise convulsive suite à la consommation de psilocybine, potentiellement à cause de son effet d'abaissement du seuil épileptogène (68). On peut s'interroger sur l'applicabilité de ce constat à d'autres molécules abaissant le seuil épileptogène.

Certaines molécules, telles que les IMAO, inhibent le métabolisme de la psilocybine par la MAO et peuvent donc entraîner un surdosage et/ou retarder son élimination (68,77). Certaines espèces de *Psilocybe* contiennent d'ailleurs, en plus de la psilocybine, des β -carbolines, qui ont une activité inhibitrice de la MAO (66). Dans le cas de la consommation de ces espèces, les mêmes précautions qu'avec les IMAO synthétiques pourraient s'appliquer.

La psilocybine ayant un effet agoniste sur divers récepteurs sérotoninergiques, il existe un risque de syndrome sérotoninergique, notamment lors de l'utilisation concomitante de médicaments augmentant la signalisation sérotoninergique (tels que la plupart des antidépresseurs). Les antidépresseurs sérotoninergiques provoqueraient d'ailleurs une diminution des effets cliniques observables de la psilocybine (100), probablement par saturation des récepteurs sérotoninergiques.

Il peut exister une action synergique avec d'autres substances hallucinogènes si elles sont consommées de façon concomitante (68).

La caféine peut potentialiser les effets stimulants de la psilocybine, et les opiacés peuvent, au contraire, potentialiser les effets de somnolence qu'elle peut entraîner (68).

L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), les ISRS et les benzodiazépines peuvent amoindrir les effets de la psilocybine (68). Selon le contexte, il a été constaté que l'éthanol peut amoindrir ses effets (68), ou au contraire les potentialiser par la favorisation de la production endogène de β -

carbolines, qui inhibent la métabolisation de la psilocine (77). La consommation chronique de tabac peut également avoir ce même effet, via l'inhibition de la synthèse endogène de MAO (77).

La consommation concomitante de cannabis peut mener à une forte sensation de relaxation ou, à l'inverse, à la survenue d'une anxiété extrême. La prise concomitante d'amphétamine peut déclencher des pensées stéréotypiques en boucle (68). Il est probable que cette dernière interaction s'applique également au méthylphénidate, un dérivé de l'amphétamine.

6.3.2.3. Expectatives et biais possibles

Il est indéniable que les molécules et substances psychodysléptiques sont sujettes, dans la plupart des cultures, à de nombreuses croyances et idées reçues.

Leur illégalité dans la plupart des pays et leurs potentiels dangers pour la santé effraient ; leurs vertus thérapeutiques et les expériences uniques qu'elles peuvent engendrer fascinent.

Il est difficile de cerner la nature de l'opinion publique sur la question de leur consommation. Le rapport de 2019 de l'Enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions sur les Psychotropes (101) suggère qu'elle est en voie d'amélioration depuis ces deux dernières décennies. Malgré cela, il existe tout de même une tendance à normaliser sa propre situation (sous-estimation de la consommation de drogues chez les non usagers, et surestimation chez les usagers) (101), ainsi que des avis très marqués, dans le sens positif comme dans le négatif. Il s'agit d'un sujet qui peut être particulièrement polarisant et faire l'objet de prises de position extrêmes.

Malheureusement, ce climat d'opposition entre les détracteurs et les adeptes des substances psychédéliques n'existe pas seulement dans la population générale, mais également dans les milieux de la politique, de l'anthropologie, de la recherche et même de la santé. Dans ces deux derniers domaines, en particulier, cela peut s'avérer dangereux.

Un article publié dans la revue *JAMA Psychiatry* (102) s'intéresse à l'engouement pour ces substances en le décrivant comme une « bulle », un phénomène médiatique et industriel qui aurait conduit à la surestimation de ces outils thérapeutiques – bien qu'ils présentent un intérêt réel – en leur donnant l'image d'une panacée de la neuropsychiatrie.

Ce phénomène est décrit comme inquiétant, car il s'oppose à l'objectivité et à la neutralité nécessaires à la conduction d'une recherche rigoureuse et de qualité. Un engouement excessif pour ces approches novatrices peut conduire à la sélection de sujets d'étude non représentatifs de la population générale (103). Les effets indésirables des molécules psychodysléptiques peuvent être sous-estimés (103), ce qui pourrait conduire à des retentissements graves sur la santé publique, en particulier compte-tenu de la population visée par ces thérapies, déjà sujette à des problèmes de santé

mentale et d'addiction. Le fait d'éviter d'avoir des attentes exagérément optimistes permet également de ne pas tomber dans l'extrême opposé lorsque les effets miraculeux espérés ne sont pas atteints. De fait, l'opposition absolue à l'utilisation de substances hallucinogènes dessert également la santé publique, par un manque d'information de la population sur ce sujet.

6.3.2.4. Risques de confusion entre espèces

Lorsque l'on s'intéresse à l'utilisation non encadrée de champignons à psilocybine, il existe un risque avant même d'arriver à l'étape de leur consommation : les étapes de la culture et/ou de la récolte. Puisque la possession de ce type de champignons reste illégale dans la majeure partie du monde, les particuliers qui en consomment ont inévitablement recours à un commerce illégal ou à la cueillette sauvage.

La nature même d'un réseau de revente illégal implique que le contrôle qualité et la preuve de l'identification correcte des produits ne peuvent pas être réclamés aux vendeurs. Même si les trafiquants souhaitaient faire contrôler leur marchandise, cela leur serait presque impossible, du fait des conséquences pénales encourues. De ce fait, il peut exister des contaminations, des différences de composition ou de teneur moléculaires, et surtout des confusions et substitutions entre espèces, dont les conséquences sur la santé peuvent être majeures. Des décès ont déjà été enregistrés suite à ces types d'erreur au sein d'un commerce illicite de stupéfiants sur internet (104).

Même lors de la recherche et de la cueillette de champignons comestibles, la confusion entre espèces est un véritable risque qui peut s'avérer fatal. Selon le *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* du 10 décembre 2019 (105), 10 625 cas d'intoxications alimentaires aux champignons ont été déclarés de 2010 à 2017 en France. Sur cette période, les médianes étaient de 30,5 cas graves et de 3 décès par an (105). En 2021, l'Anses a enregistré 1269 cas d'intoxications aux champignons, dont 41 étaient de forte gravité, avec 4 décès et un enfant ayant dû bénéficier d'une greffe de foie (106). Ces cas concernaient à 94% des champignons issus de la cueillette sauvage. Face à ces chiffres, il faut également garder à l'esprit qu'il existe des cas d'intoxications dont la cause n'est pas élucidée, ou qui ne sont jamais déclarés ; les chiffres réels sont donc certainement plus élevés que ceux qui peuvent être rapportés par les dispositifs de surveillance.

Le danger de confusion est d'autant plus important avec les champignons hallucinogènes qu'il n'existe que très peu d'informations accessibles au grand public sur leur identification, et la plupart de celles qui le sont proviennent de sources d'une fiabilité très variable. Il est, bien sûr, pertinent et efficace de ne pas rendre l'accès à des substances dangereuses trop facile : le lien entre l'accès à des substances psychoactives et leur mésusage n'est plus à démontrer (107). Cependant, lorsqu'il s'agit d'une substance naturelle que l'on peut trouver à l'état sauvage, le danger dû au manque

d'information est d'autant plus grave, puisque les personnes décidées à récolter ce type de champignon se fient à des connaissances souvent insuffisantes. De surcroît, il n'y a pas, en Europe, un savoir transmis de génération en génération sur l'identification de tels champignons, contrairement à la plupart des champignons comestibles communs.

D'autres points rendent encore plus dangereuse la cueillette sauvage des champignons à psilocybine : leur petite taille, qui complique l'identification visuelle de caractéristiques précises, et surtout leur importante ressemblance morphologique avec de multiples espèces toxiques voire mortelles.

On peut citer ici quelques genres et espèces majeurs (liste non exhaustive) susceptibles d'être confondus avec des champignons à psilocybine :

- *Galerina marginata* et les espèces à amatoxines du genre *Galerina* (Fig. 13)

La galère marginée est un champignon lignicole, présentant un petit anneau sur le pied. Sa consommation, même en petite quantité, peut être mortelle par la provocation d'un syndrome phalloïdien : gastro-entérite aiguë, puis hépatite gravissime (108).



Figure 13. *Galerina marginata*

(Crédit photo : Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier)

Elle contient des amatoxines (Fig. 14), toxines cyclooctapeptidiques que l'on retrouve aussi chez les amanites mortelles telles que *Amanita phalloides*, *Amanita verna* et *Amanita virosa* (109,110). En Europe et aux Etats-Unis, il est estimé que les espèces toxiques du genre *Amanita* sont responsables de 90 à 95% des décès survenus à la suite d'une ingestion de champignons (110).

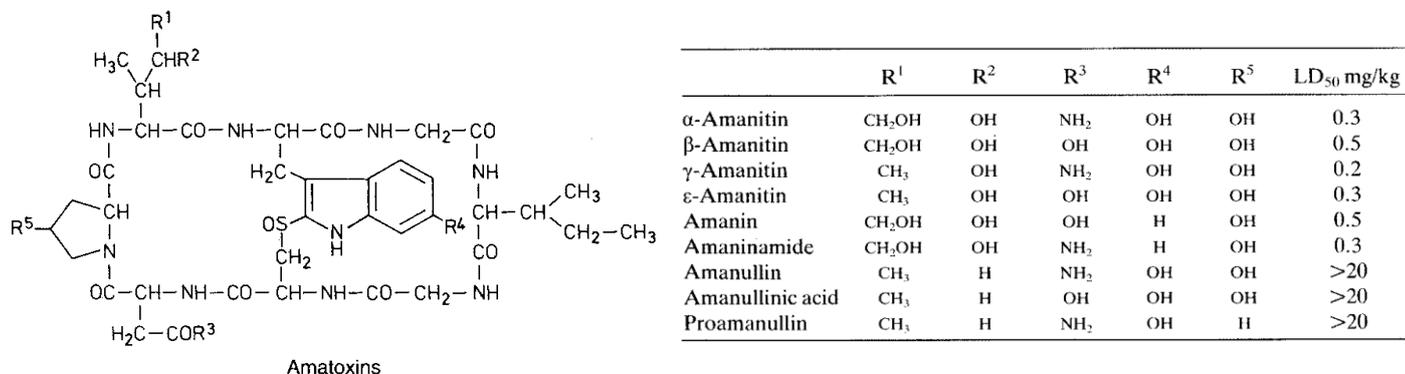


Figure 14. Les amatoxines (65)

- Les espèces toxiques du genre *Inocybe*

L'*Inocybe fastigiata* (*Inocybe fastigiata*/I. *rimosa*, ou plus récemment *Pseudosperma rimosum* (111) ; Fig. 15) est un champignon concolore beige olivacé avec un chapeau chinois, fibrilleux, crevassé et des lames fines et serrées.



Figure 15. *Inocybe fastigiata* / I. *rimosa*

(Crédit photo : Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier)

Les espèces toxiques du genre *Inocybe* sont nombreuses, avec par exemple *I. virosa*, *I. fastigiata*, *I. tristis*, *I. asterospora*, *I. aeruginascens*, *I. squarrosolutea* et *I. patouillardii* (112,113). Elles contiennent de la muscarine (112) (Fig. 16). Leur consommation conduit à un syndrome sudorien : troubles digestifs, hypersudation, hypersécrétion salivaire, larmoiement, rhinorrhée, troubles neurologiques, troubles cardiovasculaires (112,113).

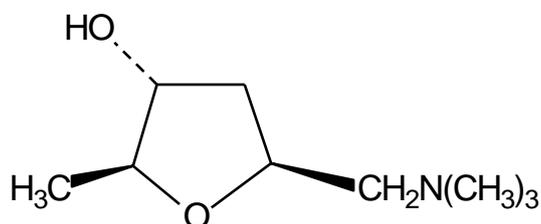


Figure 16. Muscarine

7. Discussion

En plus des études cliniques déjà menées, de nombreux essais sont en cours ou en préparation pour étudier l'efficacité thérapeutique de la psilocybine pour une multitude de problèmes de santé mentale : stress post-traumatique, troubles obsessionnels compulsifs, addictions à diverses substances (métamphétamine, alcool), détresse psychologique liée à un cancer, troubles du comportement alimentaire, troubles dysmorphophobiques, anxiété *etc.* (68,114). Les variations considérables dans les résultats obtenus au cours des études réalisées jusqu'ici soulignent l'importance de la poursuite de la recherche clinique à ce sujet.

La recherche actuellement disponible suggère bien qu'il existe une efficacité réelle de la psilocybine dans le traitement de la dépression. Malgré tout, jusqu'à preuve du contraire, cette efficacité semble être comparable à celle des inhibiteurs de recapture de la sérotonine. Il s'agit donc véritablement d'un nouvel outil thérapeutique potentiel, ce qui est une excellente nouvelle, car une plus grande variété d'options thérapeutiques signifie un plus grand nombre de personnes pour lesquelles on dispose d'un traitement efficace. Cependant, la psilocybine n'est manifestement pas applicable à tous les cas, et ne serait pas le « miracle » thérapeutique dont rêvent certains. Bien qu'il soit probable que cette molécule possède un réel intérêt thérapeutique dans le cadre de la dépression, certaines connaissances nous manquent encore pour cerner la pertinence et les modalités idéales de son utilisation.

Il est d'ailleurs utile de rappeler qu'au vu des effets fortement reconnaissables (et difficilement simulables) de la psilocybine, notamment à des doses moyennes à élevées, les essais contre placebo

n'ont pas la même valeur qu'avec des substances dont l'effet immédiat est peu perceptible. Il est impossible de s'affranchir complètement des attentes et des craintes des sujets, ce qui peut biaiser les résultats obtenus dans la recherche.

Plusieurs molécules dérivées de la psilocybine pourraient s'avérer utiles en clinique :

- Il existe un précurseur synthétique de la psilocine nommé psilacétine (68). Cette molécule aurait, selon les données actuellement disponibles, un meilleur profil de tolérance et une durée d'action moindre que celle de la psilocybine, et engendrerait une expérience subjective plus relaxante et positive (68). Si ces constats sont corroborés par la recherche, il pourrait s'agir d'une future option thérapeutique intéressante, qui permettrait de s'affranchir de certains des effets indésirables (et/ou non thérapeutiquement pertinents) de la psilocybine.
- La norpsilocine est un agoniste puissant des récepteurs 5-HT_{2A} ; elle pourrait être plus efficace que la psilocine (70).
- L'aeruginascine, un analogue de la psilocybine extrait du champignon *Inocybe aeruginascens*, pourrait être utilisée conjointement avec la psilocybine pour moduler ses effets thérapeutiques (70).
- La béocystine (précurseur de la psilocybine) et la norbaéocystine, molécules psychoactives présentes dans les psilocybes, pourraient avoir des intérêts thérapeutiques notamment en tant que prodrogues (70).

Conclusion et perspectives

Par comparaison à la phytothérapie ou aux molécules pharmaceutiques synthétiques, il existe relativement peu d'études cliniques en mycothérapie. De nombreuses études additionnelles seront nécessaires pour pouvoir établir, de façon exhaustive, les profils de sécurité et d'efficacité clinique des produits mycothérapeutiques. Cependant, ce domaine est en expansion, et certaines des preuves cliniques d'efficacité actuellement disponibles sur *H. erinaceus* et les champignons à psilocybine sont fort prometteuses quant à leur efficacité thérapeutique potentielle dans le traitement de la dépression, mais également de diverses affections psychiatriques et somatiques.

Les champignons sont une source de molécules actives extrêmement variées, parfois uniques, ayant souvent des actions synergiques. En mycothérapie, de nombreuses espèces présentent des intérêts thérapeutiques considérables, voire potentiellement révolutionnaires pour certaines. Par exemple, il a été constaté que *Ganoderma lucidum* (le ganoderme luisant), *Inonotus obliquus* (le Chaga), *Cantharellus cibarius* (la girolle), *Agaricus bisporus* (le champignon de Paris), *Coprinus comatus* (le coprin chevelu) et *Coprinellus truncorum* (le coprin des troncs) contiennent des composés aux propriétés neuroprotectrices, antioxydantes, anti-inflammatoires et anticholinestérase (115). Dans le traitement de la dépression, les espèces citées ci-avant, ainsi que d'autres telles que *Grifola frondosa* (le polypore en touffe) (116), pourraient présenter des effets thérapeutiques intéressants. Ce constat est de plus en plus soutenu par la littérature scientifique, avec de multiples publications récentes abordant le sujet (117).

L'un des avantages des champignons médicinaux comestibles est qu'ils peuvent non seulement être consommés sous forme de compléments alimentaires, mais également de façon régulière dans des préparations culinaires, en tant qu'« aliment santé ». Ce concept existe depuis des siècles en Asie, continent où est consommée la plus grande quantité de champignons au monde.

Une meilleure intégration des substances actives d'origine naturelle dans notre système de santé permettrait de disposer d'un arsenal thérapeutique bien plus riche. Nous avons tout intérêt à aspirer à l'obtention de plus de connaissances sur celles-ci, ainsi qu'à une meilleure compréhension de leurs modalités d'administration optimales.

Bibliographie :

1. Asper M, Osika W, Dalman C, Pöllänen E, Simonsson O, Flodin P, et al. Effects of the COVID-19 pandemic and previous pandemics, epidemics and economic crises on mental health: systematic review. *BJPsych Open*. Cambridge University Press; 10 oct 2022;8(6):e181.
2. American Psychiatric Association, Crocq M.C., Guelfi J.D. et al., 2016. Mini DSM-5 : Critères Diagnostiques. Elsevier Masson. 3^e édition. 408 p. Paris. p. 65-66.
3. Principaux repères sur la dépression [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
4. Inserm : La science pour la santé, 2019. Dépression. Mieux la comprendre pour la guérir durablement. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
5. Fijałkowska A, Jędrejko K, Sułkowska-Ziaja K, Ziaja M, Kała K, Muszyńska B. Edible Mushrooms as a Potential Component of Dietary Interventions for Major Depressive Disorder. *Foods*. MDPI;20 mai 2022;11(10):1489.
6. Haute Autorité de Santé. 12 juin 2019. Dépression de l'adulte – Repérage et prise en charge initiale. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974237/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale
7. Haute Autorité de Santé, 8 novembre 2017. Problèmes de repérage, mauvais usage des antidépresseurs : la dépression doit être mieux identifiée et traitée de façon personnalisée. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2803297/fr/problemes-de-reperage-mauvais-usage-des-antidepresseurs-la-depression-doit-etre-mieux-identifiee-et-traitee-de-facon-personnalisee
8. Cosci F, Chouinard P. The Monoamine Hypothesis of Depression Revisited: Could It Mechanistically Novel Antidepressant Strategies? In: *Neurobiology of Depression*. Academic Press; 2019. p. 63-73.
9. Réserpine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/reserpine-3034.html>
10. Melhem NM, Zhong Y, Miller JM, Zanderigo F, Ogden RT, Sublette ME, et al. Brain 5-HT1A Receptor PET Binding, Cortisol Responses to Stress, and the Familial Transmission of Suicidal Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 23 sept 2021;25(1):36-45.
11. Ruiz NAL, Del Ángel DS, Brizuela NO, Peraza AV, Olgúin HJ, Soto MP, et al. Inflammatory Process and Immune System in Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 nov 2021;25(1):46-53.
12. Yao W, Zhang J chun, Dong C, Zhuang C, Hirota S, Inanaga K, et al. Effects of amycenone on serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-10, and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacol Biochem Behav*. 1 sept 2015;136:7-12.
13. Chong PS, Poon CH, Roy J, Tsui KC, Lew SY, Phang MWL, et al. Neurogenesis-dependent antidepressant-like activity of *Hericium erinaceus* in an animal model of depression. *Chin Med*. 7 déc 2021;16(1):132.
14. Dall'Aglio L, Lewis CM, Pain O. Delineating the Genetic Component of Gene Expression in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2021;89(6):627-636.

15. Chiu CH, Chyau CC, Chen CC, Lee LY, Chen WP, Liu JL, et al. Erinacine A-Enriched *Hericium erinaceus* Mycelium Produces Antidepressant-Like Effects through Modulating BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling in Mice. *Int J Mol Sci.* févr 2018;19(2):341.
16. Chong PS, Fung ML, Wong KH, Lim LW. Therapeutic Potential of *Hericium erinaceus* for Depressive Disorder. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):163.
17. Vigna L, Morelli F, Agnelli GM, Napolitano F, Ratto D, Occhinegro A, et al. *Hericium erinaceus* Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? *Evid Based Complement Alternat Med.* 18 avr 2019 : e7861297.
18. Li IC, Lee LY, Tzeng TT et al., 2018. Neurohealth Properties of *Hericium erinaceus* Mycelia Enriched with Erinacines. *Behavioural Neurology* 2018 : 5802634.
19. Rivière P. Résistance aux antidépresseurs : des neurones capables de s'autoréguler [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2018 [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/resistance-aux-antidépresseurs-des-neurones-capables-de-sautoreguler/32035/>
20. Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun.* 11 déc 2022;11(1):6363.
21. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. World Health Organization; 2017 [cité 22 janv 2023]. Report No.: WHO/MSD/MER/2017.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
22. Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ, Hawkley LC, Thisted RA. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: Cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychol Aging.* mars 2006;21(1):140-151.
23. Traitement des troubles dépressifs [Internet]. l'Assurance Maladie. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/herault/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/traitement>
24. Psychothérapies et dépression [Internet]. VIDAL. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/psychotherapies.html>
25. Épisode dépressif caractérisé (EDC) de l'adulte [Internet]. l'Assurance Maladie. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/herault/medecin/sante-prevention/pathologies/episode-depressif-caracterise-adulte>
26. Thérapie interpersonnelle (TIP) de groupe pour la dépression [Internet]. Publications de l'Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-MSD-MER-16.4>
27. Dépression : par quel mécanisme agit l'électroconvulsivothérapie ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/depression-par-quel-mecanisme-agit-electroconvulsivothérapie/>
28. Valente P. Les effets mnésiques de l'électroconvulsivothérapie : nature, facteurs aggravants, mécanismes supposés, options thérapeutiques. *Inf Psychiatr.* 2006;82(5):415-420.
29. Stimulation Magnétique Transcraniene répétée (rTMS) [Internet]. Clinique Rech. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://clinique-rech.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-pourquoi-choisir-notre-etablissement-nos-prises-en-charge/stimulation-magnetique-transcraniene-repetee-rtms>

30. Davis A, Barrett F, May D, Cosimano M, Sepeda N, Johnson M, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 4 nov 2020;78(5):481-489.
31. MycoDB, 24 juin 2017. Fiche de *Herichium erinaceus*. Disponible sur: <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=hericium&espece=erinaceus>
32. He X, Wang X, Fang J, Chang Y, Ning N, Guo H, et al. Structures, biological activities, and industrial applications of the polysaccharides from *Herichium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom: A review. *Int J Biol Macromol*. 1 avr 2017;97:228-237.
33. Halpern GM. *Healing Mushrooms*. New York (US): Square One Publishers; 2007. p. 107-112.
34. Sokół S, Golak-Siwulska I, Sobieralski K, et al., 2015. Biology, cultivation, and medicinal functions of the mushroom *Herichium erinaceum*. *Acta Mycologica* 50(2):1069.
35. Kim KH, Noh HJ, Choi SU, Lee KR. Isohericenone, a new cytotoxic isoindolinone alkaloid from *Herichium erinaceum*. *J Antibiot (Tokyo)*. nov 2012;65(11):575-577.
36. Lion's Mane Mushroom Uses, Benefits & Dosage - Drugs.com Herbal Database [Internet]. Drugs.com. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/npp/lion-s-mane-mushroom.html>
37. Friedman M. Chemistry, Nutrition, and Health-Promoting Properties of *Herichium erinaceus* (Lion's Mane) Mushroom Fruiting Bodies and Mycelia and Their Bioactive Compounds. *J Agric Food Chem*. 19 août 2015;63(32):7108-7123.
38. Wang K, Bao L, Qi Q, Zhao F, Ma K, Pei Y, et al. Erinacerins C–L, Isoindolin-1-ones with α -Glucosidase Inhibitory Activity from Cultures of the Medicinal Mushroom *Herichium erinaceus*. *J Nat Prod*. 23 janv 2015;78(1):146-154.
39. Wang M, Gao Y, Xu D, Konishi T, Gao Q. *Herichium erinaceus* (Yamabushitake): a unique resource for developing functional foods and medicines. *Food Funct*. 19 nov 2014;5(12):3055-3064.
40. Erinacine. In: Wikipedia [Internet]. 2021 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Erinacine&oldid=1058794738>
41. Hericenone. In: Wikipedia [Internet]. 2021 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hericenone&oldid=1025841261>
42. PubChem. Hericerin [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131752403>
43. PubChem. Erinacerin A [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11524866>
44. Li W, Bang SH, Lee C, Ma JY, Shim SH, Kim YH. Sterols, aromatic compounds, and cerebrosides from the *Herichium erinaceus* fruiting body. *Biochem Syst Ecol*. 1 févr 2017;70:254-259.
45. bêta-Glucane. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=B%C3%AAta-Glucane&oldid=197531158>
46. Cheng JH, Tsai CL, Lien YY, Lee MS, Sheu SC. High molecular weight of polysaccharides from *Herichium erinaceus* against amyloid beta-induced neurotoxicity. *BMC Complement Altern Med*. 7 juin 2016;16(1):170.
47. Li W, Zhou W, Lee DS, Shim SH, Kim YC, Kim YH. Hericirine, a novel anti-inflammatory alkaloid from *Herichium erinaceum*. *Tetrahedron Lett*. 23 juill 2014;55(30):4086-4090.

48. The Natural Products Atlas. Compound NPA011103 [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.npatlas.org/explore/compounds/011103>
49. Gerbec B. et al. Solid State Cultivation of *Herichium erinaceus* Biomass and Erinacine A Production. *J Bioprocess Biotech.* 24 févr 2015;5(2). 10.4172/2155-9821.1000210.
50. Inanaga K. Amycénone, a nootropic found in *Herichium erinaceum*. *Pers Med Universe.* 1 juill 2012;1(1):13-17.
51. Xiao J, Wong A, Willingham M, Kaasinen S, Hendry I, Howitt J, et al. BDNF exerts contrasting effects on peripheral myelination of NGF-dependent and BDNF-dependent DRG neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1 mai 2009;29(13):4016-4022.
52. Ratto D, Corana F, Mannucci B, Priori EC, Cobelli F, Roda E, et al. *Herichium erinaceus* Improves Recognition Memory and Induces Hippocampal and Cerebellar Neurogenesis in Frail Mice during Aging. *Nutrients.* avr 2019;11(4):715.
53. Zhu X, Zhang Z, Yang X, Qi L, Guo Y, Tang X, et al. Improvement of extraction from *Herichium erinaceus* on the gut-brain axis in AD-like mice. *Brain Res.* 15 oct 2022;1793:148038.
54. Diling C, Xin Y, Chaoqun Z, Jian Y, Xiaocui T, Jun C, et al. Extracts from *Herichium erinaceus* relieve inflammatory bowel disease by regulating immunity and gut microbiota. *Oncotarget.* 6 sept 2017;8(49):85838-85857.
55. Xie XQ, Geng Y, Guan Q, Ren Y, Guo L, Lv Q, et al. Influence of Short-Term Consumption of *Herichium erinaceus* on Serum Biochemical Markers and the Changes of the Gut Microbiota: A Pilot Study. *Nutrients.* mars 2021;13(3):1008.
56. Li TJ, Lee TY, Lo Y, Lee LY, Li IC, Chen CC, et al. *Herichium erinaceus* mycelium ameliorate anxiety induced by continuous sleep disturbance in vivo. *BMC Complement Med Ther.* 5 déc 2021;21(1):295.
57. Base de données publique des médicaments, 5 avril 2023. Témazolomide. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67632968&typedoc=R>
58. Mori K, Inatomi S, Ouchi K, Azumi Y, Tuchida T. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Herichium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* mars 2009;23(3):367-372.
59. Nagano M, Shimizu K, Kondo R, Hayashi C, Sato D, Kitagawa K, et al. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Herichium erinaceus* intake. *Biomed Res.* 2010;31(4):231-237.
60. Nau JY. Lutter contre l'arthrose : dernières actualités. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 14 mars 2018 [cité 11 janv 2023];(598). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-598/lutter-contre-l-arthrose-dernieres-actualites>
61. *Psilocybe semilanceata*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Psilocybe_semilanceata&oldid=196193636
62. Guzmán G. Species Diversity of the Genus *Psilocybe* (Basidiomycotina, Agaricales, Strophariaceae) in the World Mycobiota, with Special Attention to Hallucinogenic Properties. *Int J Med Mushrooms.* 1 janv 2005;7:305-332.
63. Courtecuisse R, Deveaux M. Champignons hallucinogènes d'Europe et des Amériques : mise au point mycologique et toxicologique. *Ann Toxicol Anal.* 2004;16(1):36-64.
64. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 mars 2014;24(3):342-356.

65. Rapior S. Cours magistraux de Mycologie - Notes prises en DFASP2. 2020 sept; Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier.
66. Van Court RC, Wiseman MS, Meyer KW, Ballhorn DJ, Amses KR, Slot JC, et al. Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi: Suggestions for research and technological development. *Fungal Biol.* 1 avr 2022;126(4):308-319.
67. Champignons hallucinogènes: fiche drogue [Internet]. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms_fr
68. Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS Chem Neurosci.* 17 oct 2018;9(10):2438-2447.
69. MycoDB : Fiche de Psilocybe semilanceata [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Psilocybe&espece=semilanceata&source=search>
70. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules.* janv 2021;26(10):2948.
71. MycoDB : Fiche de Psilocybe cubensis [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Psilocybe&espece=cubensis>
72. MycoDB : Fiche de Psilocybe cyanescens [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Psilocybe&espece=cyanescens&source=search>
73. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000533085>
74. Hallucinogenic mushrooms drug profile | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms_en
75. Guzmán G. Hallucinogenic Mushrooms in Mexico: An Overview. *Econ Bot.* 1 nov 2008;62(3):404-412.
76. Bécocystine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=B%C3%A9cocystine&oldid=173326289>
77. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev.* janv 2017;49(1):84-91.
78. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med.* 15 avr 2021;384(15):1402-1411.
79. Dodd S, Norman T, Eyre H, Stahl S, Phillips A, Carvalho A, et al. Psilocybin in Neuropsychiatry: A review of its pharmacology, safety and efficacy. *CNS Spectr.* 11 juill 2022;1-36.
80. Carhart-Harris R, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, R R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol (Oxf).* 15 févr 2018;32:026988111875471.
81. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 13 oct 2017;7(1):13187.
82. van Elk M, Yaden DB. Pharmacological, neural, and psychological mechanisms underlying psychedelics: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 sept 2022;140:104793.

83. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 févr 2022;36(2):151-158.
84. Nicholas C, Henriquez K, Gassman M, Cooper K, Muller D, Hetzel S, et al. High dose psilocybin is associated with positive subjective effects in healthy volunteers. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 juill 2018;32(7):770-778.
85. Hallucinogènes - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/hallucinogenes/>
86. Akers B, Ruiz J, Piper A, Ruck C. A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms? *Econ Bot*. 1 juin 2011;65:121-128.
87. Carod-Artal FJ. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurol Engl Ed*. 1 janv 2015;30(1):42-49.
88. Healthcare G. The renaissance of psilocybin as a viable treatment option [Internet]. *Pharmaceutical Technology*. 2018 [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/renaissance-psilocybin-viable-treatment-option/>
89. Martinez M, Janssen E. LSD, champignons, autres hallucinogènes et hallucinogènes de synthèse [Internet]. OFDT; [cité 10 janv 2023] p. 144-146. (Drogues et addictions, données essentielles - Edition 2019). Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/etudes-et-recherches/2019/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/>
90. Shah K, Trivedi C, Kamrai D, Akbar M, Tankersley W. Association of Psilocybin Use in Adolescents with Major Depressive Episode. *Eur Psychiatry*. 1 sept 2022;65:S329-S329.
91. Oregon Health Authority : Oregon Psilocybin Services - Access Psilocybin Services : Prevention and Wellness : State of Oregon [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.oregon.gov/oha/ph/preventionwellness/pages/psilocybin-access-psilocybin-services.aspx>
92. Ercolano A. Psychedelics Research and Psilocybin Therapy [Internet]. *Jonhs Hopkins Medicine*. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/research/psychedelics-research.html>
93. Sharp R. The Hamilton Rating Scale for Depression. *Occup Med*. 1 juin 2015;65(4):340.
94. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 déc 2016;30(12):1181-1197.
95. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med*. 3 nov 2022;387(18):1637-1648.
96. Wagner H, Ulrich-Merzenich G. Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*. 1 mars 2009;16(2):97-110.
97. Cartiser N, Bévalot F, Honiyglo E, Franchi A, Bottinelli C, Fanton L. Défenestration sous l'influence de champignons hallucinogènes. *Toxicol Anal Clin*. 1 juin 2018;30(2, Supplement):S18.
98. van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. avr 2011;59(3):423-429.

99. Brunet M, Bruneau C, Le Roux G, Boels D. La consommation de psilocybes, une expérience pas si magique. *Toxicol Anal Clin.* 1 sept 2018;30(3):174-175.
100. Gukasyan N, Griffiths R, Yaden D, Li D, Nayak S. Serotonergic antidepressant use is associated with weaker psilocybin effects. 2022.
101. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, Chyderiotis S. Drogues : perceptions des produits, des politiques publiques et des usagers [Internet]. OFDT; 2019 avr [cité 10 janv 2023]. (Tendances). Report No.: 131. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/drogues-perceptions-des-produits-des-politiques-publiques-et-des-usagers-tendances-131-avril-2019/>
102. Yaden D, Potash J, Griffiths R. Preparing for the Bursting of the Psychedelic Hype Bubble. *JAMA Psychiatry.* 31 août 2022;79.
103. Ona G, Kohek M, Bouso JC. The illusion of knowledge in the emerging field of psychedelic research. *New Ideas Psychol.* 1 déc 2022;67:100967.
104. Martinez M. Internet et le commerce de substances psychoactives illicites [Internet]. OFDT; 2019 Edition [cité 10 janv 2023] p. 75. (Drogues et addictions, données essentielles). Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/etudes-et-recherches/2019/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/>
105. Sinno-Tellier S, Bruneau C, Daoudi J, Greillet C, Verrier A, Bloch J. Surveillance nationale des intoxications alimentaires par des champignons : bilan des cas rapportés au réseau des centres antipoison de 2010 à 2017 en France métropolitaine [Internet]. Santé Publique France; 2019 déc [cité 22 mars 2023]. Report No.: 33. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/33/2019_33_1.html
106. La saison des champignons a commencé, soyez vigilants ! [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/cueillette-champignons-intoxications-2022>
107. Tam CL, Foo YC. Contributory factors of drug abuse and the accessibility of drugs. *Int J Collab Res Intern Med Public Health.* 2012;4(9):1621-1625.
108. Enjalbert F, Cassanas G, Rapior S, Renault C, Chaumont JP. Amatoxins in wood-rotting *Galerina marginata*. *Mycologia.* 1 juill 2004;96(4):720-729.
109. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-Year Retrospective Analysis. *J Toxicol - Clin Toxicol.* oct 2002;40(6):715.
110. Poucheret P, Fons F, Doré JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: Pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistical analysis. *Toxicon.* 15 juin 2010;55(7):1338-1345.
111. MycoDB : Fiche de *Inocybe fastigiata* [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Inocybe&espece=fastigiata>
112. Sai Latha S, Shivanna N, Naika M, Anilakumar KR, Kaul A, Mittal G. Toxic metabolite profiling of *Inocybe virosa*. *Sci Rep.* 13 août 2020;10(1):13669.
113. Li SN, Xu F, Jiang M, Liu F, Wu F, Zhang P, et al. Two new toxic yellow *Inocybe* species from China: morphological characteristics, phylogenetic analyses and toxin detection. *MycKeys.* 3 août 2021;81:185-204.
114. PubChem. Psilocybine [Internet]. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10624>

115. Badalyan S, Rapior S. Agaricomycetes Medicinal Mushrooms with Potential Neuroprotective Activity growing in Armenia. 1 déc 2020;54:196-203.
116. Bao H, Ran P, Sun L, Hu W, Li H, Xiao C, et al. Griflola frondosa (GF) produces significant antidepressant effects involving AMPA receptor activation in mice. Pharm Biol. 10 déc 2016;55(1):299-305.
117. Lazur J, Hnatyk K, Kała K, Sułkowska-Ziaja K, Muszyńska B. Discovering the Potential Mechanisms of Medicinal Mushrooms Antidepressant Activity: A Review. Antioxid Basel Switz. 2 mars 2023;12(3):623.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Le trouble dépressif est une pathologie commune, multifactorielle, polymorphe, et dont le traitement s'avère parfois difficile. Dans un contexte où la santé mentale devient une préoccupation de santé publique majeure, il est essentiel de disposer d'un arsenal thérapeutique complet, au sein duquel la mycothérapie pourrait bientôt s'imposer. Cette thèse d'exercice comporte trois parties : tout d'abord, un état des lieux des connaissances sur le trouble dépressif et ses traitements. Puis, deux de ses approches mycothérapeutiques prospectives seront abordées, à savoir *Hericiium erinaceus* et les espèces du genre *Psilocybe* ainsi que leurs molécules actives respectives. *Hericiium erinaceus* est un champignon aux vertus médicinales multiples. Ses propriétés neuroprotectrices et son profil de tolérance avantageux en font une espèce dont l'utilisation thérapeutique pourrait s'avérer intéressante dans la dépression. Bien que leur utilisation soit actuellement illicite en France, les champignons du genre *Psilocybe* posséderaient des propriétés antidépressives potentiellement exploitables dans un contexte médical. Ces deux genres de champignons, ainsi que de nombreuses autres espèces, pourraient bénéficier d'une future intégration dans notre système de santé, et ainsi venir compléter l'éventail d'options thérapeutiques face au trouble dépressif.

MOTS-CLES :

Hericiium erinaceus , *Psilocybe* , dépression , mycothérapie , psilocybine , érinacines , héricénones , neurogénèse , neuroprotection

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Major depressive disorder: Prospective mycotherapeutic approaches with *Hericiium erinaceus* and *Psilocybe sp.*

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Major depressive disorder is a common, multi-factorial and polymorphic condition, the treatment of which can sometimes be difficult. In a context where mental health is becoming a major public health concern, having a wide range of therapeutic options available is essential; mycotherapy could soon become part of them. This thesis comprises three parts: first, an inventory of knowledge on depressive disorder and its treatments. Then, two of its prospective mycotherapeutic approaches, namely *Hericiium erinaceus* and *Psilocybe* species as well as their respective bioactive molecules. *Hericiium erinaceus* is a mushroom with multiple medicinal properties: its neuroprotective effect and advantageous tolerance profile make this species' therapeutic use potentially relevant against depression. Although their use is currently illegal in France, mushrooms of the genus *Psilocybe* possess antidepressant properties that can potentially be used in a medical context. These two mushroom genera, along with many other species, could benefit from future integration into our health system, and thus complete the range of therapeutic options for depressive disorders.