

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	PAD. Psilocybine dans le trouble lié à l'usage de l'alcool avec dépression comorbide – Etude pilote contrôlée randomisée en double aveugle
Coordonnateur scientifique du projet	Amandine LUQUIENS CHU de Nîmes Département des addictions
Référence de l'appel à projets (année)	Lutter contre les usages et les addictions aux substances psychoactives – 2022

1) Contexte et objectifs du projet

Le trouble de l'usage de l'alcool constitue un enjeu majeur de santé publique, marqué par des taux élevés de rechute après le sevrage. La présence de symptômes dépressifs persistants après l'arrêt de l'alcool augmente significativement le risque de rechute précoce. Malgré la fréquence de cette comorbidité, les patients présentant à la fois un trouble de l'usage de l'alcool et des symptômes dépressifs sont souvent exclus des essais cliniques. La psilocybine, un psychédélique classique, a montré des effets rapides et durables dans la dépression et certaines addictions, mais les données restent limitées chez les patients présentant ce double diagnostic.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'une psychothérapie assistée par la psilocybine chez des patients récemment sevrés présentant un trouble de l'usage de l'alcool sévère et des symptômes dépressifs persistants. Les objectifs secondaires visaient à explorer des signaux préliminaires d'efficacité sur la consommation d'alcool, la rechute, le craving, les symptômes dépressifs et la sécurité de l'intervention.

2) Méthodologies utilisées

Il s'agit d'un essai pilote randomisé, contrôlé, en double aveugle, mené dans un centre hospitalier universitaire français. Trente patients ont été randomisés (ratio 2:1) pour recevoir deux séances de psychothérapie assistée par psilocybine à dose thérapeutique (25 mg) ou à très faible dose (1 mg), en complément d'un programme hospitalier intensif de prévention de la rechute. Les séances comprenaient des phases de préparation, d'administration et d'intégration. Le critère principal était la faisabilité, évaluée par la participation aux séances et les taux d'inclusion. Les critères secondaires incluaient des mesures de consommation d'alcool, de craving, de dépression, de qualité de vie et de sécurité, avec un suivi de 12 semaines.

3) Principaux résultats

L'étude a montré une forte demande pour l'intervention et une faisabilité satisfaisante, en particulier dans le groupe recevant la dose thérapeutique. La tolérance était globalement bonne, sans signal de risque majeur imputable à la psilocybine. À 12 semaines, le groupe 25

mg présentait un taux d'abstinence significativement plus élevé, une réduction plus marquée des jours de consommation et de la fréquence du craving, ainsi qu'une amélioration importante des symptômes dépressifs chez une proportion significative des participants. Bien que l'étude ne soit pas dimensionnée pour démontrer une efficacité définitive, ces résultats constituent un signal clinique pertinent.

4) Impacts potentiels de ces résultats

Cette étude apporte des données originales sur une population à haut risque de rechute, rarement incluse dans la recherche. Elle démontre la faisabilité et la sécurité d'une psychothérapie assistée par la psilocybine en contexte hospitalier français et suggère un intérêt potentiel pour la prévention des rechutes précoces après sevrage alcoolique. Les résultats ont directement conduit au financement d'une étude de phase 3 d'efficacité multicentrique (étude PAD) dans le cadre du PHRC-N national, intégrant des ajustements méthodologiques. À terme, ce travail pourrait contribuer à faire évoluer les stratégies de prise en charge intégrée des troubles addictifs et dépressifs.