APPELS DE RÉSUMÉS
PRÉSENTATION ORALES DE PROJETS DE RECHERCHE

Gabarit pour les résumés
Langue : Français

Nom et prénom du présentateur :
- **Chiriac, Rares**
- **Aissou, Adam**
- **Gamburg, Nicole**

GMF-U d'attache :
- GMF-U Hochelaga-Maisonneuve pour Rares et Nicole
- GMF-U Les Aurores-Boréales pour Adam

Courriel UdeM :
Rares.chiriac@umontreal.ca
Nicole.gamburg@umontreal.ca
Adam.aissou@umontreal.ca

ABRÉGÉ

Titre final de la présentation : La psilocybine : une alternative comme traitement pour la dépression ?

Contexte : Considérant que le trouble dépressif caractérisé, une condition psychiatrique qui touchera 12% des québécois au courant de leur vie (Patten 2006), et que près de 30% des dépressions sont résistantes à deux traitements conventionnels ou plus (McIntyre 2023), il est pertinent d'explorer des approches alternatives. La psilocybine est discutée de plus en plus comme traitement potentiel.
Nous avons sondé les médecins de notre UMF et 93.8% d'entre eux évaluent leurs connaissances au sujet de la thérapie de psilocybine dans le traitement des troubles de l'humeur à ≤2 sur une échelle de 5 points. Dans l'étude Wang (2024), des professionnels de la santé (majoritairement médecins et infirmières) ont eu en moyenne 20.6% de bonnes réponses sur des questions de connaissances théoriques des indications thérapeutiques de la psilocybine.
La psilocybine est une substance psychoactive trouvée dans certains champignons. Elle se lie sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a et a une durée d'action de 3 à 6heures. L'hypothèse neurobiologique serait que la psilocybine augmenterait la neuroplasticité, c'est-à-dire le potentiel de nos neurones à créer de nouvelles connexions et à détruire les connexions inutiles/fautives. On croit que ceci permettrait aux patients d'essayer de nouvelles choses et d'accéder à de

nouvelles manières de penser. Cela pourrait se traduire par une diminution de la rigidité cognitive et un changement positif des comportements. L'expérience suscite des sentiments d'euphorie, des hallucinations/illusions et une sensation de flotter en dehors de son corps. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées/vomissements, l'anxiété, la tachycardie, la diaphorèse et les spasmes musculaires. Les effets à long terme sont inconnus pour le moment (Watford 2023).
Découverte en 1958 par le chimiste suisse Albert Hofmann, la psilocybine a été classée une drogue de classe I aux États-Unis par le président Nixon depuis les années 1970, car elle était associée au mouvement ''hippie'' (anti-gouvernement). Ceci a grandement limité la recherche scientifique/médicale à son sujet. Ce n'est que depuis 2018 que la FDA a rendu légale la psilocybine pour la recherche (Reiff 2020).

Objectifs :

Méthodes : Notre question : '' Chez les patients souffrant d'un trouble dépressif caractérisé, un traitement à base de psilocybine est-il aussi efficace que les antidépresseurs classiques pour réduire la sévérité des symptômes dépressifs?''
Parmi les 57 articles abordant la psilocybine et la dépression répertoriés par PubMed au courant des cinq dernières années (2020-2025), nous avons retenu et évalué de manière critique 5 ECR (ainsi qu'une étude de suivi 1an après un des ECR). Les études ont été choisies en fonction des critères suivants : des adultes de >18ans avec un trouble dépressif caractérisé (réfractaire ou non à la médication traditionnelle), l'intervention avec la psilocybine (avec ou sans psychothérapie associée), comparées soit au placebo ou à un antidépresseur conventionnel (ex; escitalopram).

Résultats : Voir le tableau ci-bas qui détaille et résume les forces et faiblesses des études.
L'étude Goodwin (2022) est intéressante car elle comprend une population souffrant de dépression résistante au traitement conventionnel. L'issue primaire est le changement du score MADRS à 3 semaines (échelle de dépression de 0-60points donc le MCID (minimally clinically important difference) est de 6. Le groupe ayant reçu 25mg de psilocybine a vu une diminution différentielle de -6.6 (95% CI -10.2 à -2.9) comparé au groupe placebo, alors que le groupe ayant reçu 10mg de psilocybine a vu une diminution différentielle de -2.5 (95% CI -6.2 à 1.2). La validité interne est jugée modérée, avec une belle randomisation stratifiée par pays et par l'expérience antérieure avec la psilocybine. Toutefois, le bailleur de fonds ''COMPASS pathways'' a participé à la rédaction de l'article, ce qui représente conflit d'intérêt potentiel substantiel.
L'étude Raison (2023) se distingue des autres car elle utilise un placebo psychoactif (la niacine), qui aide à maintenir l'aveugle car les deux groupes (expérimental et placebo) vont ressentir un effet psychoactif. Effectivement, dans la plupart des autres études publiées jusque là, les patients pouvaient habituellement deviner leur groupe en raison des effets psychoactifs de la psilocybine. Leur réduction du score MADRS à 43jours post-dose est de -12.3 (95% CI -17.5 à -7.2), ce qui représente un effet substantiel si on se fie au MCID pour ce score.
L'étude Von Rotz (2023) compare la psilocybine au placebo. Elle démontre une réduction du score MADRS à 14jours de 13 points (95% CI -15.0 à -1.3), et du score BDI (0-63, MCID 6) de -13.2 points (95% CI -13.4 à -1.3). La durée très courte de l'étude (14jours) laisse à désirer, et il n'y a pas eu de randomisation après stratification.

L'étude Carhart-Harris (2021) compare la psilocybine à l'escitalopram directement. Il n'y a pas de différence significative entre les deux pour ce qui est de l'issue primaire (-2.0 95% CI -5.0 à 0.9) (score QIDS-SR-16, échelle 0-27 points, MCID 3.5). Il existe un biais de sélection venant du fait que les patients ont été recrutés par site web, ce qui amène un biais de volontaires et des participants plus motivés et qui s'attendent à avoir un effet bénéfique de la thérapie par psilocybine.
Les études Davis (2021) et Gukasyan (2022, suivi 1an après l'étude Davis) démontrent des effets substantiels et durables, mais leur groupe contrôle était par liste d'attente. Il n'y a donc pas de placebo ou d'aveugle pour ces études. Chacun savait s'il était attribué au groupe 1 (qui recevait la psilocybine au temps 0) ou au groupe 2 (qui recevait la psilocybine 8 semaines plus tard).

	Carhart-Harris (2021)	Davis (2021)	Goodwin (2022)	Raison (2023)	Von Rotz (2023)	Gukasyan (2022)
N	59	27	233	104	52	24
Population	Trouble dépressif modéré-sévère	Dépression (GRID-HAMD >17) qui ne sont pas sous traitement	10pays (Europe + Amérique) Dépression résistante (>1 dépression, 2-4tx)	11 sites USA Dépression >60 jours	Hôpital psy Zurich, Suisse Dépression (MADRS 10-40)	2 groupes étude Davis (combinés)
Critères exclusion	Exclusions: psychose, TS, bipolaire, problèmes de santé majeurs, idées suicidaires actives					
Dose psylocibine	25mg (2 séances)	20mg +30mg 1 semaine plus tard	25mg ou 10mg (3 groupes 1/3, 1/3, 1/3)	25mg	0.215mg/kg	cf étude davis
Contrôle	Escitalopram 10-20mg DIE	Traitement idem mais décalé de 8 semaines	1mg psilocybine	niacine 100mg	placebo	aucun
Psychothérapie?	oui	oui	oui	oui	oui	non
Durée du suivi	6 semaines	4 semaines	12 semaines	6 semaines	2 semaines	12 mois
Randomisation	1:1 séquence générée par ordinateur	randomizés par urne/tirage dans la console statistique "R"	stratifiée/pays+expérience	1:1 bloc permutés puis randomisés par site	1:1 via séquence générée par ordinateur	
Aveugle		waiting-list	double-aveugle (évaluateurs + participants)	Triple aveugle (participants, évaluateurs, statisticiens)		
Suivi complet <20% perte suivi	17% (5/29) psilocybine vs 10% (3/30) escitalopram pertes au suivi	3/27 (11%)	6vs12vs13%	2 vs 17%	6% pour les deux	
ITT ou APP	ITT	APP	ITT	ITT	ITT	
Échelle principale dépression	QIDS-SR-16 Échelle 0-27 points MCID = 3.5	GRID-HAMD Échelle 0 à 52 points MCID = 5	MADRS Échelle 0 à 60 points (élevé =dépression) MCID = 6	MADRS Échelle 0 à 60 points MCID = 6	MADRS + BDI (échelle 0-63 avec MCID 6)	GRID-HAMD Échelle 0 à 52 points MCID = 5
Issue primaire	Δ QIDS-SR-16 à 6 semaines	Δ GRID-HAMD intra-groupe cohen-d à 1 et 4 semaines après psilocybine un score cohen d > 0.8 = effet large	Δ MADRS à 3 semaines	Δ MADRS à 43 jours	Δ MADRS entre J-5 et J+14	Réponse au tx (baisse >50%) Rémission (score GRID-HAMD <7) Δ GRID-HAMD
Effet issue primaire	-2.0 (95% CI -5.0 à 0.9)	sem1: cohen d = 2.3 (95% CI 1.5-3.1) sem4: cohen d = 2.3 (95% CI 1.5 à 3.1)	Groupe 25mg: -6.6 (95% CI -10.2 à -2.9) Groupe 10mg: -2.5 (95% CI -6.2 à 1.2)	-12.3 (95% CI -17.5 à -7.2)	-13 (95% CI -15.0 à -1.3) -13.2 (95% CI -13.4 à -1.3)	75% réponse au tx 58% en rémission Cohen d -2.4 à 12 mois
Force principale	comparé à antidépresseur ISRS	grand effet clinique selon score cohen	effet au-delà du MCID multi-centrique dans 10 pays	placebo psychoactif	effet au-delà du MCID	suivi 1 an
Limites principales de l'étude	faible N biais d'auto-sélection (site web)	waiting-list (non-aveugle) donc pas vraiment de placebo très faible n (27)	conflit d'intérêt avec le sponsor COMPASS + de patients on repris leur ISRS groupe placebo (5% (25mg) - 12% (10mg) - 18% (1mg) avant l'issue primaire	+ de perte au suivi groupe contrôle 17% vs 2% fidélité au protocole psychologique non-évaluée	suivi très court (14 jours) pas de stratification	2 groupes homogénéisés, pas de placebo, effet du temps ?
Limites générales de la validité interne	- biais de sélection (pts + stables, + ouverts, + motivés) - souvent pts sous ISRS avant l'étude dont certains reprennent leur ISRS au milieu de l'étude - difficile de garder l'aveugle en raison de l'effet psychoactif de la psilocybine -hétérogénéité inter-thérapeutes et inter-sites, difficile à contrôler					
Limites générales de la validité externe	- patients majoritairement caucasiens - exclusion de patients suicidaires, et pts avec co-morbidités psychiatriques, ce qui représente la majorité de notre clientèle - psychothérapie intensive et structurée difficile à reproduire dans la vraie vie avec les limites de notre système public					

Implications pour la pratique clinique : De manière générale (pour toutes les études) il existe plusieurs limitations, notamment la taille d'échantillon modeste et le suivi très court (souvent 2-6 semaines) des patients. Une limite majeure est la difficulté de maintenir l'aveugle, autant pour les participants que pour les évaluateurs. En effet, les participants peuvent souvent se rendre compte qu'ils ont un effet psychoactif aigu de la psilocybine, et les évaluateurs peuvent également voir un changement aigu dans le comportement des participants. L'étude avec la niacine comme placebo n'aide que partiellement à contrer cette limite. De plus, un biais de sélection important existe de par le fait que les patients qui participent à ces études sont généralement plus ouverts, plus stables et motivés à essayer un traitement expérimental, donc ont une probabilité plus élevée de s'améliorer pour ces raisons. Un autre point important à souligner est le fait que dans ces études, les patients bénéficiaient d'un suivi psychologique longitudinal (préparation avant les séances, accompagnement durant, et rencontres intégratives à posteriori). Il peut certainement y avoir une hétérogénéité entre les aptitudes des psychothérapeutes.
La validité externe est très limitée, pour plusieurs raisons. D'abord, la majorité des patients des études étaient caucasiens. Ensuite, les critères d'exclusion sont assez rigides, notamment en

exluant les patients avec co-morbidités psychiatrique (qui représentent une grande partie de nos patients atteints de dépression). Puis, les séances de psychothérapie associées à la psilocybine sont difficiles à organiser, nécessitent des suivis étroits et balisés avec une équipe multidisciplinaire, nécessitent de former les psychothérapeutes et médecins. Le tout est complexe dans notre système de santé publique.

Enfin, ces études démontrent un certain effet de la psilocybine sur la réduction des scores de dépression, mais comportent trop de limites de validité interne et surtout validité externe. C'est un bon début, mais il manque des données concluantes actuellement, et nous ne pouvons donc pas recommander la psilocybine comme option de traitement de première ou deuxième ligne en dépression. Pour ces raisons, nous pensons qu'actuellement, la psilocybine devrait être réservée pour la recherche uniquement, avec quelques cas exceptionnels sélectionnés par des psychiatres d'expérience.

Comme cliniciens il faut agir avec précaution et véhiculer la bonne information à nos patients. En effet, beaucoup de désinformation circule en ligne et la psilocybine est souvent vendue comme ''miraculeuse'' et ''très sécuritaire'' par les influenceurs et diverses compagnies à but lucratif. Entre 2024 et 2025, le nombre de magasins de psilocybine au Canada est passé de 57 à 75 (hausse de 32%) (Matsukubo 2026). Les effets secondaires à court terme sont non-négligeables, et les effets à long terme sont inconnus pour le moment. Les effets graves possibles sont considérables (psychose, suicide) (Warford 2023).

Actuellement, et ce depuis 2022, il est possible pour les psychiatres (surtout) et d'autres professionnels de la santé de faire des demandes au programme d'accès spécial (PAS) pour avoir accès à la psilocybine comme option de traitement pour leurs patients. Dans le futur, il serait intéressant d'étudier la psilocybine sur une période plus prolongée, avec des études à plus large échelle et avec une population plus hétérogène (ethnique, socioéconomique). Ces études devraient permettre de mieux comprendre l'équilibre entre les bénéfices et préjudices potentiels de cette modalité thérapeutique.

Résumé (300 mots) : Près d'un Canadien sur 8 sera à un moment de sa vie touché par une dépression (Patten 2006). Cependant, même si l'on est encouragés à parler de santé mentale plus ouvertement, les options thérapeutiques demeurent limitées. Jusqu'à 30% des dépressions sont réfractaires à ≥2 traitements de première ligne (notamment les ISRS) (McIntyre 2023). Le taux de non-adhérence aux antidépresseurs touche les 46% dans une étude (Unni 2023) (versus 42.6% pour les médicaments en maladies chroniques (Foley 2021)). La prise d'une dose unique de psilocybine est intéressante dans ce contexte. La psilocybine est une substance chimique dont les propriétés thérapeutiques suscitent de plus en plus d'intérêt, particulièrement dans le domaine de la santé mentale. En effet, cette substance pourrait augmenter la neuroplasticité, facilitant la formation de nouvelles connexions neuronales et la modification de schémas cognitifs rigides.

Notre analyse s'appuie sur cinq essais cliniques randomisés (et un suivi d'une de ces études) publiés entre 2020 et 2025 portant sur des adultes souffrant de dépression majeure. Ces études comparent la psilocybine soit à un placebo, à un antidépresseur conventionnel, ou à la niacine (substance psychoactive), toutes encadrées avec la psychothérapie (groupe traitement et contrôle).

Les études analysées montrent généralement une réduction jugée cliniquement significative des scores de dépression. Pour citer un exemple, l'étude Von Rotz (2023) (psilocybine vs placebo) démontre une réduction du score MADRS (échelle 0-60 avec MCID de 6 points) de 13.0 points

(95% CI -15.0 à -1.3). L'étude Carhart-Harris (2021) comparant la psilocybine à l'escitalopram (ISRS) ne démontre pas de différence significative du score QIDS-SR-16 (-2.0, 95% CI -5.0 à 0.9) (échelle 0-27 points, MCID 3.5).

Malgré des résultats intéressants, les limites sont importantes: tailles d'échantillon modestes, durées de suivi courtes et difficulté à maintenir l'aveugle. De plus, les études offrent un encadrement psychothérapeutique intensif aux patients, rendant la faisabilité complexe dans notre système de santé publique. Ainsi, bien que la psilocybine semble bénéfique pour certains, son utilisation devrait demeurer prudente et encadrée, et pour le moment réservée à la recherche et exceptionnellement aux psychiatres expérimentés pour leurs cas réfractaires. Des recherches à plus grande échelle et à plus long terme sont nécessaires pour mieux évaluer son efficacité et sa sécurité.