



# Que connaît-on vraiment en psychiatrie : les psychotropes - Partie 2

*What do we really know in psychiatry: psychotropic medications - Part 2*

KORNREICH C.

Service de Psychiatrie et Psychologie médicale, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Les médicaments psychotropes sont parmi les médicaments les plus utilisés dans la population générale. Elles sont cependant souvent perçues négativement par les médecins, les pouvoirs publics et la société en général. Cette vision négative a plusieurs sources. La notion de « calvinisme pharmacologique » est ancienne et se réfère à l'idée que les patients doivent trouver eux-mêmes les ressources pour s'en sortir ou utiliser des moyens « naturels ». Il existe par ailleurs une méfiance envers l'industrie pharmaceutique alimentée par des soupçons de fraude et de course au profit. Régulièrement de grosses polémiques éclatent par exemple sur l'efficacité et le mode d'action des antidépresseurs, la dangerosité des neuroleptiques à long terme, leur impact sur la mortalité et sur l'intégrité cérébrale, l'abus de benzodiazépines et le risque lié à leur usage à long terme. Nous passons ici en revue l'histoire de ces molécules et des polémiques qui les ont accompagnées. Les psychotropes ne méritent « ni excès d'honneur ni d'indignité ». Leur efficacité n'est pas excellente, mais est tout à fait comparable à celle des traitements usuels en médecine générale. De grands progrès ont été réalisés au cours des dernières années pour élucider leur mode d'action, même si celui-ci est encore imparfaitement compris. Cette seconde partie aborde plus en détail les antidépresseurs, les stabilisateurs de l'humeur et les benzodiazépines.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 32-40

Doi : 10.30637/2022.22-65b

## ABSTRACT

Psychotropic medications are among the most prescribed drugs in the general population. They are however negatively perceived among physicians, health politicians and in society. This negative perception is due to several factors. "Pharmacological Calvinism" is an ancient phenomenon, related to the notion that patients have to use their own resources to fight their difficulties or to use "natural" means. The pharmaceutical industry is often accused of presenting biased results of clinical trials, and of profit's obsession. Many controversies regularly arise for example about antidepressant's efficacy and mechanism of action, about dangerousness, lethality and negative impact on brain integrity associated with long-term use of neuroleptics and of benzodiazepines' risk of abuse and of cognitive decline. We review the history of the psychotropic drugs and of the controversies they have stimulated. Globally psychotropic drugs deserve neither excess of honor nor excess of indignity. Their efficacy could be improved but is comparable to the one observed with the usual treatments in general medicine. Progress has been made in the comprehension of their mechanism of action even if we are far from understanding them completely. This second part focuses on antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 32-40

Doi : 10.30637/2022.22-65b

Key words : psychotropic drugs, neuroleptics, antidepressants, benzodiazepines, mood stabilizers

## LES ANTIDEPRESSEURS

### Histoire des antidépresseurs

L'histoire des antidépresseurs tricycliques commence, comme pour les neuroleptiques, avec un usage inattendu d'un antihistaminique, au départ testé par la firme Geigy comme somnifère<sup>1</sup>.

Un des psychiatres suisses qui l'avait testé, Roland Kuhn, avait reçu de Geigy le G 22355, une molécule ressemblant beaucoup à la chlorpromazine. Son équipe l'avait d'abord essayé chez des patients schizophrènes, mais le résultat était mauvais, les patients manifestant plus d'énergie et d'agitation que d'habitude. Kuhn a donc eu l'idée de l'essayer chez des patients dépressifs, avec succès, dans une série de 40 patients avec des rémissions parfois spectaculaires. Le médicament allait prendre le nom d'imipramine ou tofranil et être introduit sur le marché en 1958.

Durant la première année de mon assistanat, il m'arrivait de donner des tricycliques à des patients dépressifs, principalement l'anafranil et le redomex, mais toujours avec hésitation : ces molécules étaient souvent mal tolérées, principalement en raison des effets anticholinergiques : les patients se plaignaient de constipation, de bouche très sèche, mais également de chutes de tension et de transpiration. Ils n'étaient donc pas très populaires et la compliance s'en ressentait. Lors de ma seconde année, le trazodone est apparu sur le marché, avec un label d'antidépresseur. Nous étions tellement contents d'avoir une alternative aux tricycliques que de nombreux patients s'en étaient vus rapidement prescrire. J'y ai largement contribué à l'échelle locale, dans la salle de psychiatrie d'un hôpital de province, à tel point que le délégué pharmaceutique me faisait les yeux doux chaque fois qu'il me voyait dans les couloirs. Malheureusement il est apparu assez rapidement qu'à la dose qui était préconisée, plus de 300 mg par jour, la plupart des patients ne se plaignaient plus trop de dépression et pour cause, puisqu'ils étaient endormis une bonne partie de la journée. Plus tard, le trazodone a abandonné son indication d'antidépresseur et a été reconverti avec succès comme somnifère, à des doses beaucoup plus faibles et comme alternative aux benzodiazépines dans cette indication.

La vraie révolution des antidépresseurs s'est produite peu de temps après. La sérotonine avait été identifiée comme neurotransmetteur au début des années 50. L'observation que l'imipramine administrée à des dépressifs faisait diminuer les taux sanguins de sérotonine avait débouché sur l'idée que cette sérotonine était « séquestrée » quelque part, et sans doute dans le cerveau<sup>2</sup>. À la fin des années 60, Arvid Carlsson, dont on a déjà vu le rôle dans la découverte du rôle de la dopamine, a complété cette idée en indiquant que les tricycliques empêchaient les neurones de capturer la sérotonine une fois que celle-ci avait été émise dans la synapse<sup>3</sup>. Moins de « *reuptake* » de sérotonine signifiait plus de présence dans la synapse et de là une efficacité dans le traitement de la dépression, c'est-à-dire le début de l'hypothèse

sérotoninergique de la dépression<sup>3</sup>. Carlsson est devenu conseiller de la firme pharmaceutique Astra et a aidé à lancer la vague des SSRI sur le marché européen en 1981 avec le premier d'entre eux, la zimelidine. Cela s'est révélé être un désastre car la molécule était toxique et a été rendue responsable de cas de neuropathies périphériques de type Guillain-Barré. Parallèlement une autre firme pharmaceutique, Eli Lilly avait commencé à tester la fluoxétine en 1974. Des essais cliniques du début des années 80 avaient montré une efficacité de la fluoxétine comparable à celle des tricycliques et, cerise sur le gâteau, une perte de poids dans les effets secondaires<sup>4</sup>. Depuis, on sait que cette perte de poids, lorsqu'elle existe, n'est que temporaire, mais lorsque Lilly a mentionné en 1985 que la firme développait un médicament pour perdre du poids, son action s'est envolée en bourse<sup>1</sup>. La FDA a approuvé la mise sur le marché du prozac en 1987. Le prozac s'est révélé être un blockbuster : il présentait nettement moins d'effets secondaires que les tricycliques et ne nécessitait pas de monitoring sanguin en raison d'une faible toxicité. À peine 3 ans après sa mise sur le marché, le prozac était devenu le médicament le plus prescrit par les psychiatres<sup>1</sup>.

De nombreuses publications sont apparues dans les années 90 sur les indications de plus en plus nombreuses de ce type de molécules et en particulier pour les troubles anxieux au sens large, comprenant l'anxiété généralisée, le trouble panique, le TOC et la phobie sociale. Comme les troubles anxiodépressifs concernent énormément de monde, potentiellement jusqu'à un tiers de la population, le prozac s'est retrouvé en 2<sup>e</sup> place au hit-parade des prescriptions de médicaments au niveau mondial juste derrière le zantac en 1994<sup>1</sup>.

Le prozac était même conseillé à des personnes ne présentant pas vraiment de pathologie afin d'être « mieux que bien », notamment par Peter Kramer, psychiatre à la *Brown Medical School* et auteur d'un livre à succès intitulé « *Listening to Prozac* » paru à la fin des années 90<sup>4</sup>.

Assez rapidement cependant, et particulièrement dans les années 2000, de grosses polémiques ont émergé, d'une part sur l'efficacité de ces molécules et d'autre part sur leur mécanisme d'action.

### Antidépresseurs et polémiques

#### *Efficacité des antidépresseurs*

Le paroxysme du courant critique sur l'efficacité se situe lors de la publication en 2011 par Irving Kirsch, un professeur de psychologie à Harvard, spécialisé dans l'étude du phénomène placebo, du livre « *The emperor's new drugs: exploding the antidepressant myth* »<sup>5</sup>. Kirsch faisait allusion au célèbre conte de l'empereur qui défile avec un soi-disant magnifique habit en réalité inexistant. Personne dans la foule n'ose dire qu'il est nu, jusqu'à ce qu'un enfant le dise tout haut, déclenchant l'hilarité générale. Le titre signifiait donc que l'efficacité des antidépresseurs n'était qu'un mythe et qu'il était temps de signaler que l'empereur était nu. Kirsch se basait sur plusieurs éléments : il

était apparu que les firmes pharmaceutiques n'avaient pas publié toutes leurs études de comparaison entre molécule active et placebo et en particulier avaient omis de publier des études négatives sur les antidépresseurs. Il s'en suivait que les chiffres d'efficacité étaient exagérément gonflés. Kirsch, sur base d'une méta-analyse reprenant 38 études cliniques portant sur 3000 patients dépressifs, était d'accord pour accorder un léger avantage aux antidépresseurs par rapport au placebo, mais contestait l'interprétation qui en était faite. En effet les patients étaient répartis aléatoirement dans un des deux groupes comme on le fait habituellement pour les essais cliniques. Mais le caractère « aveugle » de l'essai était souvent absent : en effet les patients qui avaient des effets secondaires, et ceux-ci tels que les nausées ou les céphalées sont très fréquents en début de traitement avec les SSRI, en concluaient qu'ils avaient la molécule active, ce qui aurait pu générer une attente d'efficacité plus grande. Cette théorie du « super placebo » expliquait selon Kirsch la quasi-totalité de la différence d'efficacité entre molécule active et placebo. Nous avons dans un article de 2015 publié dans la *Revue Médicale de Bruxelles* essayé de répondre à cette polémique<sup>6</sup>. En résumé la méthodologie statistique utilisée par Kirsch posait problème, en ce sens qu'elle écrasait les différences entre molécule active et placebo. De nombreuses études sur des modèles animaux ont montré que les antidépresseurs ont bien une action observable sur le cerveau et sur le comportement. Ils sont efficaces dans la prévention du suicide dans des populations cliniques et sont susceptibles d'engendrer des virages maniaques, ce qui est difficilement explicable par un effet placebo<sup>6</sup>. Le fait que les changements d'antidépresseurs en cas d'échec<sup>7</sup> ou que les combinaisons d'antidépresseurs<sup>8</sup> améliorent les réponses cliniques est également un argument en défaveur de l'effet purement placebo. Depuis la publication du livre de Kirsch, une gigantesque méta-analyse a été publiée en 2018 dans le *Lancet*<sup>9</sup>. Elle portait sur 522 essais cliniques rassemblant un total de plus de 116.000 patients et évaluait l'efficacité de 21 antidépresseurs. S'il apparaissait que certains antidépresseurs étaient moins efficaces que d'autres et que la lourdeur des effets secondaires variait également d'une molécule à l'autre, tous sans exception étaient plus efficaces que le placebo<sup>9</sup>. En fait le problème, c'est que les antidépresseurs sont très efficaces pour une proportion minoritaire de patients, et peu différents du placebo pour toute une série d'autres<sup>10</sup>. L'efficacité est donc décevante pour une grande proportion de patients et la réalité clinique est faite de tâtonnements, et souvent d'essais de différentes molécules avant d'en trouver une utile et bien tolérée<sup>11</sup>, aucune possibilité de prédiction fiable de réponse au traitement n'existant à l'heure actuelle. Mais il n'en reste pas moins que ces molécules rendent de grands services à de multiples patients.

### Mécanisme d'action

Un article récent a suscité pas mal d'émois, car il remettait en question la théorie sérotoninergique de la dépression<sup>12</sup>. En gros il existe encore la notion

assez populaire développée par Carlsson que la dépression est liée à « un manque de sérotonine dans le cerveau ». Il en résulte notamment l'idée qu'il faut davantage de tryptophane dans l'alimentation des dépressifs. Le tryptophane est un précurseur de la sérotonine et l'idée ne paraît pas désagréable étant donné que le chocolat en contient beaucoup. Il s'agit aussi d'augmenter artificiellement les quantités de sérotonine dans la fente synaptique à l'aide d'antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine par la partie présynaptique. Cet article est paru dans une très bonne revue, *Molecular Psychiatry*, et représente une belle synthèse des connaissances sur le sujet. Dans un article précédent de cette série, consacré à l'inné et l'acquis, j'avais d'ailleurs indiqué que les grosses études génétiques ne montraient aucun lien de près ou de loin avec le métabolisme de la sérotonine dans la dépression<sup>13</sup>. L'article de Joanna Moncrieff est cependant un peu malhonnête pour 2 raisons : d'une part elle élude soigneusement les données pourtant probantes existantes sur l'efficacité des antidépresseurs (cf. plus haut). D'autre part, elle ne fait aucune allusion aux mécanismes alternatifs d'action des antidépresseurs qui ont cependant été étudiés depuis les années 90 et dont nous reparlerons dans un instant. Joanna Moncrieff est professeure de psychiatrie critique et sociale à l'*University College London*. Elle a bâti toute sa carrière sur la démolition des traitements psychotropes, des neuroleptiques aux antidépresseurs en passant par le lithium entre autres. Elle a notamment écrit un livre intitulé « *The myth of the Chemical Cure* » et fait un lien direct entre l'avènement des psychotropes dans les années 50 et le paradigme néolibéral<sup>14</sup>. Bref son caractère militant est indéniable, ce qui ne fait pas toujours bon ménage avec la science. Si on ne peut pas affirmer que le mécanisme exact d'action des antidépresseurs est connu, plusieurs pistes sont sérieuses et bien étayées. Elles convergent toutes vers des problèmes de plasticité cérébrale. Il s'agit d'une action directe sur la plasticité cérébrale, en particulier hippocampique, d'une stimulation de l'autophagie cellulaire, un mécanisme permettant de maintenir l'homéostasie au sein de la cellule en éliminant les structures abimées et en les recyclant, et finalement d'un effet sur la glie cérébrale, permettant de mieux assurer les activités de maintenance de celle-ci sur l'activité cérébrale et probablement associée à un effet anti-inflammatoire.

- Effet direct sur la plasticité cérébrale

Le lien entre dépression et stress est bien connu. Il passerait par un effet toxique du stress sur les structures hippocampiques, augmentant l'apoptose et diminuant la neurogenèse au sein de celles-ci<sup>15</sup>. Comme les hippocampes exercent une activité inhibitrice sur l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien, cette activité est impactée par le stress, ce qui résulte en un échappement de la sécrétion de cortisol et un cercle vicieux s'installe, ce dernier accentuant la diminution de plasticité au niveau hippocampique<sup>15</sup>. Il faut par ailleurs noter que l'hypothèse glutamatergique est plutôt

complémentaire de ce qui précède : le glutamate est un neurotransmetteur activateur, dont la production est augmentée notamment au niveau hippocampique en cas de stress. L'hyperactivation hippocampique est susceptible d'aboutir à une diminution de plasticité et de fonctionnement<sup>16</sup>.

Bref les patients dépressifs perdraient leur capacité à réguler le stress. Le manque de neurogenèse et de plasticité serait dû à une interférence avec l'action d'un facteur neurotrophique, le BDNF. Cette hypothèse avait été formulée déjà en 1997 par Duman<sup>17</sup>. Il existe une réduction du BDNF dans les hippocampes post-mortem chez les dépressifs et les patients suicidés, un élément qui n'est d'ailleurs pas spécifique à la dépression et qui se retrouve aussi chez des patients schizophrènes ou déments<sup>18</sup>. L'expression du BDNF augmente très rapidement avec les électrochocs et plus lentement après la prise d'antidépresseurs. L'affinité des antidépresseurs pour le récepteur cellulaire du BDNF, le TrkB (*Tropomyosin Receptor Kinase B*) est assez faible et les concentrations nécessaires pour que les antidépresseurs s'y lient mettent plusieurs semaines à être atteintes dans le cerveau<sup>18</sup>. Le mode d'action de la kétamine, utilisé comme antidépresseur à action rapide fait encore l'objet de nombreuses spéculations. Il existerait en effet 3 voies différentes par lesquelles elle aboutirait à une augmentation de la sécrétion de BDNF, mais celle-ci est nettement plus rapide que celle induite par les antidépresseurs classiques<sup>18</sup>.

- Effet sur l'homéostasie cellulaire via l'autophagie

L'autophagie est un processus intracellulaire qui vise à l'homéostasie de l'organisation cellulaire via la dégradation lysosomiale des organelles et macromolécules endommagées<sup>19</sup>. L'autophagie se déroule à partir de morceaux de membranes en provenance du réticulum endoplasmique qui donnent naissance à un sac appelé autophagosome. Ce sac fusionne avec des lysosomes pour former des autolysosomes au sein desquels l'autophagie prend place<sup>19</sup>. Les antidépresseurs, mais aussi la kétamine, la restriction calorique à court terme et l'exercice physique augmentent le processus d'autophagie. Son rôle est d'enlever les protéines endommagées, y compris celles impliquées dans l'exocytose des vésicules synaptiques, ce qui est susceptible d'augmenter l'efficacité de la neurotransmission<sup>19</sup>. Des antidépresseurs aussi différents que la fluoxétine et l'amitriptyline induisent de l'autophagie dans les neurones hippocampiques via l'accumulation lente de sphingomyéline dans les lysosomes et de céramide dans le réticulum endoplasmique, deux processus qui agissent de concert<sup>20</sup>. Le résultat net est une augmentation de la prolifération, de la maturation et de la survie des neurones hippocampiques. Le stress environnemental ou la cortisone inhibent l'autophagie, alors que les antidépresseurs, le lithium, les ECT et l'exercice physique l'activent<sup>20</sup>. Différentes formes de stress peuvent converger pour inhiber l'autophagie en induisant un

vieillesse précoce et une dysfonction des organelles et des protéines dysfonctionnelles qui s'accumulent dans la cellule. La régulation du turnover des transporteurs membranaires qui contrôlent l'uptake des neurotransmetteurs, les synapses et la matrice extracellulaire pourraient nécessiter la formation active d'autophagosomes et la formation des autophagosomes avec des lysosomes. La dépression est associée à de nombreux problèmes somatiques tels que des problèmes cardiaques, de l'inflammation et de l'ostéoporose, ce qui pourrait refléter des modifications des processus d'autophagie dans les cellules non neuronales qui auraient de ce fait plus de difficultés à maintenir une homéostasie<sup>20</sup> et seraient de ce fait enclines à un vieillissement précoce.

Incidemment l'effet favorable de différents antidépresseurs sur le pronostic de patients atteints de covid pourrait s'expliquer par des mécanismes semblables<sup>21</sup>. En effet ces antidépresseurs sont des inhibiteurs fonctionnels de la sphingomyélinase, ce qui rend plus difficile pour le virus d'entrer dans la cellule, entrée qui dépend de modifications au niveau de la membrane plasmique impliquant une activation du système sphingomyéline/céramide<sup>21</sup>.

- Effet sur la glie cérébrale et activité anti-inflammatoire

Le 3<sup>e</sup> mécanisme possible d'action des antidépresseurs a trait à leur effet sur la glie<sup>22</sup>. Les cellules gliales sont chargées du support métabolique et de maintenance des neurones. Quand l'activité neuronale augmente, les astrocytes augmentent leur apport en glucose et le convertissent en lactate pour qu'il puisse être utilisé par les neurones. Les astrocytes sont sensibles au stress, qui induit une perte de cellules gliales notamment au niveau hippocampique et préfrontal. L'effet net des antidépresseurs serait de favoriser la sécrétion extracellulaire de lactate par les astrocytes afin d'améliorer l'alimentation des neurones en énergie<sup>22</sup>. De plus le stress chronique, tout comme des infections, peut induire un état inflammatoire de la microglie, qui a un effet délétère sur son fonctionnement et son activité de support neuronal. Cet état inflammatoire est inhibé par une partie des antidépresseurs, mais pas tous<sup>23</sup>. Cet effet anti-inflammatoire ne se met en place qu'après un certain délai<sup>23</sup>, ce qui expliquerait l'effet différé des antidépresseurs.

En résumé, de nombreuses hypothèses alternatives à l'hypothèse monoaminergique existent pour expliquer l'effet thérapeutique des antidépresseurs. Le manque d'efficacité est probant pour un grand nombre de patients. Les causes en sont sans doute diverses, mais on peut faire quelques hypothèses. Comme mentionné par Joseph Le Doux<sup>24</sup>, on se centre souvent sur la question du stress et plus particulièrement de ses conséquences physiologiques via son activation

d'un système émotionnel défensif centré sur les amygdales cérébrales, lorsqu'on parle des mécanismes neurobiologiques de la dépression. Or plusieurs autres systèmes émotionnels sont impliqués à des degrés variables dans la dépression : un circuit de la tristesse dont la partie corticale se situe au niveau d'une partie du cortex cingulaire antérieure, région d'ailleurs ciblée pour les stimulations cérébrales profondes à visée antidépressive et un circuit du désir centré sur le nucleus accumbens, dont la dysfonction est associée à l'anhédonie. Finalement Le Doux insiste sur l'importance de circuits corticaux préfrontaux si on veut comprendre le phénomène des ruminations et de l'anticipation anxieuse, sous-tendu par une hyperactivité du « *Default Mode Network* »<sup>25</sup> qui peut tout à fait exister sans activation physiologique du stress. Le *Default Mode Network* est le réseau neuronal qui est actif lorsqu'un individu n'est pas focalisé sur le monde extérieur et qui semble être dédié à l'introspection. Toute cette partie n'est pas du tout ciblée par les antidépresseurs existants.

### Autres indications des antidépresseurs

Les antidépresseurs ont de multiples autres utilisations que celles ciblées sur la dépression et on ferait sans doute mieux de les appeler « régulateurs émotionnels ». Lorsqu'ils sont fortement dosés, les patients se plaignent d'ailleurs d'un phénomène d'éroussement émotionnel (*emotional blunting*)<sup>26</sup>.

Ils sont efficaces dans une série de troubles anxieux, avec des mécanismes qui peuvent être différents de ceux détaillés dans la dépression. Les SSRI sont efficaces comparés au placebo dans le trouble panique<sup>27</sup>. Donald Klein a montré qu'au moins une partie des troubles de panique était liée à l'activation d'un système d'alarme situé dans le tronc cérébral qui sert à la fois d'alerte en cas de suffocation et de signalisation d'un danger de séparation<sup>28</sup>. C'est l'activation de ce système qui entraîne la production des signaux de détresse des petits mammifères lors du départ de leur mère. Ce système est désactivé par les endorphines, ce qui explique que de fortes doses de morphiniques puissent donner un décès par overdose, par « oubli » de respirer. Les SSRI sensibilisent les récepteurs aux opiacés de ce centre d'alerte, contribuant à un effet plus important des endorphines, ce qui a pour effet de désensibiliser le système d'alarme<sup>28</sup>.

La pathophysiologie du TOC est encore mal comprise, d'autant qu'on se heurte ici comme ailleurs à une hétérogénéité des présentations cliniques et probablement des mécanismes impliqués. Les SSRI montrent une efficacité indubitable, mais en général avec des doses élevées et un délai d'action plus important que dans la dépression, ce qui semble pointer vers des mécanismes d'action spécifiques<sup>29</sup>. L'effet thérapeutique semble varier notamment en fonction des problèmes de connectivité sérotoninergique entre le tronc cérébral et plusieurs régions corticales<sup>30</sup>.

Les antidépresseurs sont aussi souvent utilisés pour leurs propriétés analgésiques<sup>31</sup>. Dans ce cas de figure,

c'est leur action inhibitrice de fibres utilisées dans la conduction des stimuli douloureux au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière qui semble être le mécanisme d'action principal<sup>31</sup>.

## LES STABILISATEURS DE L'HUMEUR

### Histoire des stabilisateurs de l'humeur

La découverte de l'effet du lithium dans la bipolarité est le fruit d'un hasard rocambolesque<sup>1</sup>. John Cade, psychiatre à l'hôpital psychiatrique de Bundoora en Australie, poursuivait des travaux sur la manie. Il s'était demandé si la manie n'était pas le produit d'une toxine fabriquée par le corps, par analogie avec la thyrotoxicose liée à une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes. Il a commencé par prendre de l'urine de patients maniaques pour l'injecter dans l'abdomen de cochons d'Inde dans une cuisine désaffectée de l'hôpital où il travaillait. Les cochons d'Inde en mourraient, mais c'était aussi le cas quand on leur injectait de l'urine de sujets sains. Il a alors souhaité identifier ce qui rendait l'urine toxique : urée ou acide urique. Pour pouvoir injecter de l'acide urique séparément, il devait le rendre soluble et a utilisé du lithium pour cela, le lithium étant utilisé, à tort, depuis le 19<sup>e</sup> siècle, pour soigner la goutte. Cade sur une intuition s'est demandé ce qui se passerait s'il injectait seulement du lithium. Les cochons d'Inde injectés devinrent léthargiques. Il a donc décidé d'injecter des patients maniaques avec du lithium. Il se l'est d'abord injecté à lui-même pour voir si c'était nocif et a survécu. Il a ensuite injecté 10 patients maniaques, 6 schizophrènes et 3 dépressifs chroniques. Le lithium a eu un effet important chez les patients maniaques en les calmant. La publication de Cade est arrivée à un mauvais moment, en 1949, car on venait de décrire des décompensations cardiaques chez des patients traités par du lithium et son article avait de surcroît été publié dans une obscure revue australienne<sup>32</sup>. Un psychiatre danois, Mogens Schou, est tombé sur l'article de Cade au début des années 50. Il y avait des maniaco-dépressifs dans la famille de Schou, qui était donc très intéressé par le sujet. Il a lancé une étude en double aveugle avec contrôle placebo, la première étude du genre en psychiatrie<sup>33</sup>. L'étude de Schou a confirmé l'efficacité du lithium et lancé la molécule dans le monde. Mais ce lancement a été retardé de nombreuses années : il a fallu une confirmation par des études américaines et l'approbation de lancement sur le marché n'est survenue qu'en 1970.

### Efficacité et mode d'action

Le lithium reste un premier choix dans le traitement et la prévention des rechutes du trouble bipolaire<sup>34</sup>, mais certains antiépileptiques et neuroleptiques atypiques ont également montré une efficacité<sup>35</sup>. Le lithium a par ailleurs une action spécifique anti-suicidaire et diminue le taux de mortalité toutes causes confondues chez les patients bipolaires malgré les effets secondaires potentiellement sérieux que nous connaissons bien sur la fonction rénale et thyroïdienne<sup>36,37</sup>.

Le mode d'action du lithium reste encore un gros sujet de discussion. On pensait initialement que les changements d'humeur provenaient de modifications ioniques et de perméabilité membranaire avec comme conséquence des problèmes dans l'excitation et la transmission neuronale<sup>38</sup>. Le lithium aurait joué un rôle stabilisateur en interférant avec le fonctionnement de la pompe sodium-potassium<sup>38</sup>. Mais la situation est bien plus complexe que cela : le lithium agit sur l'excitabilité neuronale via des modifications de transmission glutamatergique, a un impact sur toute une série de cascades intracellulaires liées aux seconds messagers et a, tout comme les antidépresseurs, une influence sur la production de facteurs neurotrophiques et donc sur la neurogenèse hippocampique<sup>38</sup>. En fait les effets du lithium sont tellement ubiquitaires qu'il est bien difficile d'identifier quels sont les mécanismes précis qui sous-tendent son action thérapeutique. Une manière de contourner cette difficulté est de croiser ce qu'on identifie dans des études génome-wide de grande ampleur comme étant des gènes de susceptibilité de la bipolarité avec ce qu'on connaît de l'influence du lithium sur l'expression d'une série de gènes<sup>39</sup>. Une étude génome-wide récente portant sur plus de 20.000 patients et 30.000 contrôles, avec une vérification portant sur 10.000 autres cas et 137.000 contrôles a identifié une trentaine de gènes impliqués dans la bipolarité, incluant des gènes codant pour des canaux ioniques, des transporteurs de neurotransmetteurs et des composantes synaptiques. Toutes ces voies différentes pourraient aboutir à un état commun d'hyperexcitabilité neuronale dans la bipolarité<sup>40</sup>. Le lithium a une action sur l'expression de centaines de gènes, certains dans le sens d'une up-régulation et d'autres menant à une down-régulation. En croisant les données sur la génétique de la bipolarité et sur l'action du lithium sur l'expression génique, on trouve 12 gènes qui sont des variants associés à la bipolarité et dont l'expression est modulée par le lithium<sup>39</sup>. Un des gènes les plus intéressants issus de cette étude est un gène qui code pour une sous-unité moléculaire des récepteurs NMDA, qui sont des canaux calciques ouverts par le glutamate et donc responsable d'une excitation neuronale<sup>39</sup>.

Bien entendu, comme nous l'avons vu dans l'article consacré au rôle de l'inné et de l'acquis, les études génétiques sont intéressantes, mais ne peuvent pas être isolées des contextes épigénétiques. Ainsi des différences de méthylation et donc d'expression génomique entre patients bipolaires et contrôles ont également été observées<sup>41</sup>. L'hyperméthylation chez les patients de certains gènes concernait notamment des gènes codant pour des récepteurs au BDNF ou encore pour une sous-unité des récepteurs glutamatergiques. Le rôle des stabilisateurs de l'humeur pourrait donc être aussi de compenser et de normaliser des modifications épigénétiques<sup>41</sup>.

Finalement ce qui intéresse surtout les cliniciens c'est de pouvoir prédire quel psychotrope sera adapté pour quel patient. Dans une étude incroyable de sophistication et d'intelligence, des chercheurs ont utilisé la technique « *Induced Pluripotent Stem-Cell* »

ou iPSC pour répondre à cette question concernant le traitement au lithium<sup>42</sup>. En effet le lithium est malheureusement inefficace chez de nombreux patients et il serait très utile de savoir lesquels afin de leur éviter une errance thérapeutique. En prélevant des cellules de la peau de patients bipolaires, ils les ont transformées en cellules pluripotentes puis différenciées en cellules hippocampiques. Cette technique permet donc d'obtenir une culture de neurones des patients sans passer par une biopsie cérébrale. Les neurones en culture des patients étaient hyperexcitables : lorsqu'on les stimulait par un courant électrique ils mettaient plus longtemps à se remettre au repos. Cette hyperexcitabilité était liée à des anomalies mitochondriales. Lorsqu'on rajoutait du lithium sur ces neurones en culture, l'hyperexcitabilité se normalisait, mais uniquement chez les patients qui étaient cliniquement répondeurs au lithium. Cette technique permettait donc d'identifier avec un haut degré de précision quels étaient les répondeurs potentiels, bref de faire de la prédiction d'efficacité, le rêve de tout psychiatre normalement constitué. Cette étude a été confirmée en utilisant non plus des cellules de la peau, mais des lymphocytes de type B prélevés par prise de sang chez les patients et également convertis en neurones hippocampiques<sup>43</sup>.

## BENZODIAZÉPINES

### Histoire des benzodiazépines

L'histoire des « tranquillisants » commence avec Frans Berger, un réfugié juif émigré aux Etats-Unis et devenu consultant pour une petite firme pharmaceutique, Carter Products<sup>1</sup>. Berger avait travaillé sur un relaxant musculaire, le méprobamate dans l'espoir d'un effet thérapeutique chez des patients parkinsoniens. Ce dernier était malheureusement peu efficace dans cette indication, mais on s'était aperçu qu'il réduisait l'anxiété des patients pour de très courtes périodes.

Cette molécule a un effet calmant très prononcé chez les singes rhésus, qui sont d'habitude très agressifs en captivité. Berger a filmé les singes calmés, montré le film à des membres du laboratoire pharmaceutique Wyeth, qui a racheté la licence de Carter et a mis le produit sur le marché sous l'appellation d'« equanil » en 1950. La demande a explosé rapidement aux E-U et de telle sorte qu'un Américain sur 20 en consommait en 1956.

Le développement des benzodiazépines est à mettre au crédit de Leo Sternbach, un réfugié juif lui aussi, spécialiste en chimie organique. Il avait travaillé au départ sur des produits colorants, les benzheptoxdiazines. Parmi ceux-ci, le chlordiazepoxide ou librium, avait montré un effet tranquilisant puissant chez des singes, mais sans les endormir. Le librium avait malheureusement comme effet secondaire problématique de provoquer des crises d'épilepsie quand il était interrompu brusquement.

La star suivante a été le valium. Hoffmann-La-Roche, une firme suisse, cherchait à développer une drogue psychosédative. Une molécule, le diazepam, a été

développée par Irvin Cohen et mise sur le marché sous le nom de valium en 1963. Le valium était le médicament psychotrope le plus vendu jusqu'à l'arrivée du prozac. Dès 1970, une femme sur 5 et un homme sur 13 utilisait régulièrement des benzodiazépines<sup>1</sup>. Le valium est d'ailleurs évoqué dans une chanson célèbre des Rolling Stones, « *Mother's little helper* », qui retrace avec ironie le parcours d'une respectable mère de famille qui trouve du réconfort dans son usage. Finalement la firme pharmaceutique Upjohn a repositionné une benzodiazépine, le Xanax, comme traitement spécifique pour le trouble panique, qui avait fait son entrée comme diagnostic dans le DSM 3 en 1980. La mise sur le marché en 1981 se révèle être un succès énorme, en raison également de promesses de caractère non addictif qui ne se sont pas vérifiées par la suite.

### Benzodiazépines et polémiques

Le potentiel d'abus et de dépendance des benzodiazépines est assez rapidement connu et elles sont placées en 1975 par la FDA dans la liste des médicaments avec restrictions d'usage<sup>44</sup>. Les risques de dépendance, de chutes chez les personnes âgées, d'accidents de la route et la possibilité d'un effet dépressogène entraînent une perception négative dans le corps médical et la mise en place de campagnes des pouvoirs publics visant à diminuer leur usage. Un lien possible entre consommation chronique et risque de développer une maladie d'Alzheimer achève de les diaboliser. En effet, dès 2012, une étude prospective longitudinale effectuée chez des personnes âgées, non utilisatrices de benzodiazépines au moment de l'inclusion, montre une augmentation du risque de démence chez celles qui en démarrent l'usage<sup>45</sup>. Cependant, comme on nous l'apprend abondamment dans nos cours de statistiques, une corrélation n'équivaut pas à une causalité. Si des personnes âgées prennent des benzodiazépines, c'est en général qu'elles dorment mal ou souffrent de troubles dépressifs ou anxieux. Or on sait bien que le manque de sommeil empêche l'évacuation de déchets métaboliques par le système glymphatique et que leur accumulation est un facteur favorisant la démence<sup>46</sup>. De même le stress chronique est lui aussi un facteur d'augmentation de risque de troubles neurodégénératifs, le plus souvent d'origine vasculaire, mais pas seulement<sup>47</sup>. Plus généralement, les maladies mentales sont généralement associées à un risque augmenté de démence<sup>48</sup>.

De fait deux grosses études, l'une danoise et l'autre anglaise, montrent qu'il n'y a en réalité aucun lien entre l'usage de benzodiazépines et le risque de démence, voire même que les benzodiazépines exercent un rôle protecteur, ce qui paraît plus logique si les causes favorisantes réelles sont le manque de sommeil et le stress. L'étude danoise portait sur 235.000 patients identifiés pour un trouble affectif diagnostiqué entre 1996 et 2015. 76 % des patients utilisaient des benzodiazépines. Le suivi s'est effectué durant 6 ans. Il n'y avait aucun lien entre l'usage, quel que soit le dosage, de benzodiazépines et le risque de

développer une démence, et même plutôt une relation inverse<sup>49</sup>. L'étude anglaise portait sur 40.000 cas de démence comparés à 280.000 contrôles. L'usage de benzodiazépines était observé pour une période de 4 à 20 ans avant l'apparition de démence. Il n'existait aucun lien entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence, quels que soient la durée d'exposition et le dosage et tout comme dans l'étude danoise plutôt même une relation inverse<sup>50</sup>. Certains auteurs estiment donc que les benzodiazépines ont été injustement traitées<sup>51,52</sup> : il y a en réalité proportionnellement peu de cas d'addiction, les patients qui ont des troubles anxieux n'en abusent pas le plus souvent et la plupart des patients qui vont au-delà des doses prescrites par leur médecin le font pour diminuer leur détresse et pas pour ressentir de l'euphorie. Le traitement à long terme n'est que rarement associé à une escalade des doses et les bénéfices thérapeutiques sont souvent maintenus. Par contre une tolérance se développe pour la sédation. La dépendance est relativement peu fréquente compte tenu de la prévalence d'utilisation dans la population : on confond souvent les signaux physiologiques de sevrage, qui sont présents avec beaucoup de médicaments avec une addiction.

On a également souvent considéré l'usage des benzodiazépines comme un obstacle aux thérapies comportementales d'exposition, qui forment le cœur de l'effet thérapeutique comportemental dans les troubles anxieux, ce qui rejoint ce que nous discutons au début de l'article, la crainte que les psychotropes ne traitent pas la racine des problèmes mentaux et se mettent même en travers des « vrais » processus de changement. En effet il a été suggéré que ces molécules pouvaient inhiber l'apprentissage de l'extinction de la réaction de peur<sup>53</sup>. Si les patients ne sont pas suffisamment anxieux au moment de l'exposition, celle-ci ne donnerait lieu à aucune expérience mémorable susceptible de permettre d'affronter ses peurs dans le futur. Or il résulte d'une méta-analyse portant sur 12 études randomisées de traitement comportemental dans des troubles anxieux, que l'usage de benzodiazépines n'ait pas impacté les résultats dans 9 études, a amélioré l'efficacité dans deux études et l'a réduite dans une<sup>53</sup>. L'usage des benzodiazépines n'est donc pas antinomique avec une thérapie comportementale et au contraire peut être plus que justifié pour des patients pour qui une exposition est très anxiogène, ce qui peut limiter leur engagement dans la thérapie<sup>53</sup>.



## CONCLUSION

La prescription des psychotropes est entachée de multiples polémiques qui concernent leur efficacité, leur mode d'action et leur nocivité. S'il est sain que tous ces aspects soient débattus dans le monde scientifique, il est aussi nécessaire de comprendre qu'une partie de ces polémiques se déroule sur fond de position idéologique et moralisante. Les psychotropes sont loin d'offrir une efficacité à toute épreuve, leur mode d'action reste encore au moins partiellement ignoré et les effets nocifs y compris les effets à long terme sont des préoccupations raisonnables. Cependant cela ne doit pas occulter le fait que l'efficacité de ces traitements est tout à fait comparable à celle qu'on observe pour les autres traitements couramment pratiqués en médecine générale<sup>54</sup> et que des progrès notables ont été accomplis dans la compréhension de leur mode d'action. La difficulté de prédire la réponse thérapeutique débouche malheureusement sur une clinique d'essais-erreurs en pratique courante, qui peut être décourageante pour les patients comme pour les médecins. Dans ce sens l'utilisation de nouvelles techniques, comme celles utilisées dans la prédiction de la réponse au lithium in vitro à partir de cultures de neurones issues d'une reprogrammation cellulaire de fibroblastes ou de lymphocytes prélevés chez des patients bipolaires donne quelques motifs d'espoir.

Les polémiques, les difficultés d'utilisation et de prédiction ne devraient pas faire oublier que ces molécules ont permis d'aider des millions de patients et ont révolutionné le paysage de la psychiatrie depuis la seconde moitié du 20<sup>e</sup> siècle.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Shorter E. *A History of Psychiatry: From the Era of the Asylum to the Age of Prozac*. 1<sup>er</sup> édition. Wiley; 2003. 452 p.
- Marshall EF, Stirling GS, Tait AC, Todrick A. The Effect of Iproniazid and Imipramine on the Blood Plasma and 5-Hydroxytryptamine Level in Man. *Br J Pharmacol Chemother*. 1960;15(1):35-41.
- Carlsson A, Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T. Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- $\alpha$ -ethyl-metatyramine. *Eur J Pharmacol*. 1969;5(4):357-66.
- Listening to Prozac: The Landmark Book About Antidepressants and the Remaking of the Self, Revised Edition by Peter D. Kramer.
- Kirsch I. *The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth*. Vintage Digital; 2009. 243 p.
- Ammendola S, Kornreich C. [Are antidepressants really effective?]. *Rev Med Brux*. 2015;36(5):421-9.
- Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What Did STAR\*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60(11):1439-45.
- Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(4):300-12.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y *et al*. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10128):1357-66.
- Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ, Richardville K, Kalaria SN, Kirsch I. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. *BMJ*. 2022;378:e067606.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L *et al*. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2022;1-14.
- Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirlali M *et al*. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-52.
- Moncrieff J. *The Myth of the Chemical Cure: A Critique of Psychiatric Drug Treatment*. 2008e édition. Palgrave Macmillan; 2016. 291 p.
- Abbott CC, Jones T, Lemke NT, Gallegos P, McClintock SM, Mayer AR *et al*. Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Transl Psychiatry*. 2014;4(11):e483-e483.
- Fasipe. Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=2321-4848;year=2018;volume=6;issue=1;spage=81;epage=94;aulast=Fasipe>
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(7):597-606.
- Castrén E, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biol Psychiatry*. 2021;90(2):128-36.
- Gassen NC, Rein T. Is There a Role of Autophagy in Depression and Antidepressant Action? *Front Psychiatry*. 2019;10:337.
- Gulbins A, Schumacher F, Becker KA, Wilker B, Soddemann M, Boldrin F *et al*. Antidepressants act by inducing autophagy controlled by sphingomyelin-ceramide. *Mol Psychiatry*. 2018;23(12):2324-46.
- Hoertel N, Sánchez-Rico M, Cougoule C, Gulbins E, Kornhuber J, Carpinteiro A *et al*. Repurposing antidepressants inhibiting the sphingomyelinase acid/ceramide system against COVID-19: current evidence and potential mechanisms. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2021 [cité 15 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01254-3>
- Marathe SV, D'almeida PL, Virmani G, Bathini P, Alberi L. Effects of Monoamines and Antidepressants on Astrocyte Physiology: Implications for Monoamine Hypothesis of Depression. *J Exp Neurosci*. 2018;12:1179069518789149.
- Mariani N, Everson J, Pariante CM, Borsini A. Modulation of microglial activation by antidepressants. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2022;36(2):131-50.
- LeDoux J. *The Deep History of Ourselves: The Four-Billion-Year Story of How We Got Conscious Brains*. London: Penguin Books; 2020. 432 p.

25. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ *et al.* The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(6):1942-7.
26. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord.* 2017;221:31-5.
27. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, Thaipisuttikul P, McKay GJ, Attia J *et al.* Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2022;376:e066084.
28. Novick AM, Ross DA. The Parable of Panic: Suffocation, Social Attachment, and the Critical Role of an Integrative, Biopsychosocial Formulation. *Biol Psychiatry.* 2019;85(3):e5-6.
29. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg NA, Salkovskis P *et al.* Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(8):730-9.
30. Kim M, Kwak S, Yoon YB, Kwak YB, Kim T, Cho KIK *et al.* Functional connectivity of the raphe nucleus as a predictor of the response to selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(12):2073-81.
31. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(1):6-17.
32. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949;2:349-52.
33. Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1954;17(4):250-60.
34. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M *et al.* Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord.* 2014;2(1):15.
35. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K *et al.* Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry.* 2021;26(8):4146-57.
36. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f3646.
37. Jones H, Geddes J, Cipriani A. Lithium and Suicide Prevention. In: Malhi GS, Masson M, Bellivier F, éditeurs. *The Science and Practice of Lithium Therapy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 8 août 2022]. p. 223-40. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45923-3\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45923-3_13)
38. Schloesser RJ, Martinowich K, Manji HK. Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. *Trends Neurosci.* 2012;35(1):36-46.
39. Akkouch IA, Skrede S, Holmgren A, Erslund KM, Hansson L, Bahrami S *et al.* Exploring lithium's transcriptional mechanisms of action in bipolar disorder: a multi-step study. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(6):947-55.
40. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V *et al.* Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* 2019;51(5):793-803.
41. Bundo M, Ueda J, Nakachi Y, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2021;26(7):3407-18.
42. Mertens J, Wang QW, Kim Y, Yu DX, Pham S, Yang B *et al.* Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature.* 2015;527(7576):95-9.
43. Stern S, Santos R, Marchetto MC, Mendes APD, Rouleau GA, Biesmans S *et al.* Neurons derived from patients with bipolar disorder divide into intrinsically different sub-populations of neurons, predicting the patients' responsiveness to lithium. *Mol Psychiatry.* 2018;23(6):1453-65.
44. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med.* 2018;7(2):17.
45. Gage SB de, Bégau B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345:e6231.
46. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW *et al.*  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115(17):4483-8.
47. Song H, Sieurin J, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Almqvist C, Larsson H *et al.* Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Neurodegenerative Diseases. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):700-9.
48. Richmond-Rakerd LS, D'Souza S, Milne BJ, Caspi A, Moffitt TE. Longitudinal Associations of Mental Disorders With Dementia: 30-Year Analysis of 1.7 Million New Zealand Citizens. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(4):333-40.
49. Osler M, Jørgensen MB. Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics With Subsequent Dementia in Patients With Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. *Am J Psychiatry.* 2020;177(6):497-505.
50. Richardson K, Mattishent K, Loke YK, Steel N, Fox C, Grossi CM *et al.* History of Benzodiazepine Prescriptions and Risk of Dementia: Possible Bias Due to Prevalent Users and Covariate Measurement Timing in a Nested Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2019;188(7):1228-36.
51. Silberman E, Balon R, Starcevic V, Shader R, Cosci F, Fava GA *et al.* Benzodiazepines: it's time to return to the evidence. *Br J Psychiatry.* 2021;218(3):125-7.
52. Rosenbaum JF. Benzodiazepines: A Perspective. *Am J Psychiatry.* 2020;177(6):488-90.
53. Melani MS, Paiva JM, Silva MC, Mendlowicz MV, Figueira I, Marques-Portella C *et al.* Absence of definitive scientific evidence that benzodiazepines could hinder the efficacy of exposure-based interventions in adults with anxiety or posttraumatic stress disorders: A systematic review of randomized clinical trials. *Depress Anxiety.* 2020;37(12):1231-42.
54. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2012;200(2):97-106.

*Travail reçu le 18 août 2022 ; accepté dans sa version définitive le 15 septembre 2022.*

**CORRESPONDANCE :**

**C. KORNREICH**  
**CHU Brugmann**

**Service de Psychiatrie et Psychologie médicale**  
**Place A. Van Gehuchten, 4 – 1020 Bruxelles**  
**E-mail : Charles.KORNREICH @chu-brugmann.be**