

Avril 1998

Histoire de la psychopharmacologie et de la psychopharmacothérapie

Pierre Baumann,

Unité de biochimie et psychopharmacologie clinique,
DUPA, 1008 Prilly-Lausanne

Introduction

Très prochainement, l'Institut de l'histoire de la médecine, à Lausanne, va publier un mémoire de Sabine Wyss, rédigé sous la direction de Jacques Gasser, sur *l'Evolution du traitement psychiatrique à Cery, de 1900 - 1969*. Cette étude nous informe sur l'introduction progressive des traitements biologiques à Cery, et en particulier sur celle des neuroleptiques, en 1952, avec la chlorpromazine (Largactil) (cf. aussi thèse de N. Togni, à paraître). Cela mérite d'autant plus d'être mentionné que la maison Rhône-Poulenc-Rorer (France) vient de décider de retirer ce médicament du marché suisse. Ces événements fournissent le prétexte à une brève présentation de l'histoire de la psychopharmacologie (Tableau). Bien que les médicaments psychotropes soient perçus avec un esprit critique par le public, leur introduction dans les années 50 a conduit à une diminution considérable du nombre de patients dans les hôpitaux. Non seulement leurs effets thérapeutiques sont indéniables, mais surtout ils ont rendu possible l'approche du patient par d'autres formes de thérapie, p. ex. la psychothérapie et la sociothérapie.

Depuis l'*Antiquité*, l'homme a utilisé des drogues qui agissent sur le psychisme. La majorité d'entre elles sont obtenues par l'extraction de plantes, comme l'opium, le Kawa-Kawa, la cocaïne, la nicotine, la caféine et bien d'autres encore, par opposition à l'alcool, qui représente déjà un produit de synthèse: elles sont considérées comme des euphorisants. Parmi les hallucinogènes d'origine végétale, citons le haschich et la marijuana, la mescaline, la psilocybine; ils étaient utilisés dans un but religieux, récréatif ou curatif dans certaines affections psychiques et parfois d'avoir un but politique. Une deuxième période dans l'histoire de la psychopharmacologie s'étend de la fin du 18^e siècle jusqu'au milieu de ce siècle; elle est caractérisée par les progrès réalisés dans l'isolation de substances psychotropes de plantes (par exemple la morphine) et par la création de nouvelles substances par voie de synthèse (par exemple le chloral). Le fait de disposer de drogues chimiquement pures a permis une approche plus systématique de la psychopharmacologie.

La stratégie de guérir des maladies mentales par l'injection d'agents infectieux aux patients afin de produire des états fiévreux était assez répandue au siècle passé et au début de ce siècle. L'aboutissement de cette approche était la malariathérapie, dont bénéficiaient d'abord des patients souffrant de paralysie générale, puis des patients atteints de schizophrénie. Cela a valu à J. Wagner-Jauregg (Autriche) le seul prix Nobel de médecine attribué à un psychiatre (1927). Les Suisses Klaesi, Cloetta et Baer se sont distingués à partir de 1920 dans l'introduction de la thérapie du sommeil, qui consistait à traiter des patients par des barbituriques et autres produits sédatifs pour diminuer leur agitation. De nombreux patients psychiatriques souffraient de problèmes de nutrition, et afin de stimuler leur appétit (Falta, Steck), on leur injectait de l'insuline et on leur présentait du pain ou un mets à base de pommes de terre. D'autres auteurs ont observé, après administration d'insuline, une accalmie motrice et psychique chez des toxicomanes, dans une période de sevrage d'opiacés. Ces observations ont incité M. Sakel (Vienne) à introduire l'insulinothérapie chez des patients schizophrènes (1933), un traitement rendu célèbre par la suite par M. Müller (Münsingen) (Congrès de Münsingen, 1937). La thérapie basée sur la production de convulsions chez des patients schizophrènes s'inspire de l'hypothèse erronée d'une exclusion mutuelle de l'épilepsie et de la schizophrénie: L. Meduna (Budapest) a utilisé le camphre, puis le pentylènetrazol (cardiazol) chez des patients schizophrènes, avec quelque succès. L. Bini et U. Cerletti (1938), de Rome, ont montré l'effet thérapeutique de l'électrochoc dans la schizophrénie.

Après la deuxième guerre mondiale, la psychopharmacologie est entrée dans une période de découverte et de développement extrêmement fructueuse. Comme le précise Spiegel (1996), ces découvertes peuvent être attribuées à la fois à la « serendipity » et au « Zeitgeist » (à l'esprit du temps), - en ce sens que certains chercheurs ont une habileté à faire des découvertes fortuites et inattendues, mais il est aussi certain que l'influence du cadre culturel et les progrès scientifiques dans un domaine en général ont grandement favorisé certaines découvertes. C'est ainsi qu'entre 1950 et 1960 les principales catégories de médicaments psychotropes que nous utilisons encore aujourd'hui ont été introduites.

Neuroleptiques

L'introduction des neuroleptiques occupe une place éminente dans l'histoire de la psychopharmacologie, puisque son premier représentant, la chlorpromazine, doit être considéré comme le premier médicament psychotrope de l'ère moderne. L'histoire de la chlorpromazine est étroitement liée aux noms d'Henri Laborit, chirurgien, et des psychiatres Jean Delay et Pierre Deniker. Laborit cherchait un produit dont l'administration permettrait d'éviter des réactions de choc, lors d'interventions chirurgicales. Il pensait que le choc chirurgical était le résultat de réactions de défenses exagérées de l'organisme au stress et que tout le système nerveux autonome devait être inhibé. Les premiers phénothiazines avaient été développés dans le but de créer des médicaments contre la malaria, ou anthelminthiques mais, parmi eux, certains comme la prométhazine avaient une action antihistaminique prononcée. Laborit s'est rendu compte de l'activité ataraxique centrale de la prométhazine (1949): elle exerçait un effet calmant, relaxant et euphorisant chez le patient, néanmoins insuffisant; il demanda à Rhône-Poulenc un produit à action centrale encore plus prononcée. Cette voie a finalement mené jusqu'à la chlorpromazine qui, comme admirablement décrit par Caldwell (1978), a aboli l'anxiété préopératoire, diminué le stress chirurgical, éliminé ses conséquences post-opératoires et produit un état d'indifférence chez les patients. En fait, les premiers psychiatres que Laborit a pu convaincre d'utiliser la chlorpromazine furent Hamon, Paraire et Velluz (19.01.1952). Avant eux, et indépendamment de Laborit, Sigwald a administré la chlorpromazine à ses patients (28.12.51). Delay et Deniker, à l'Hôpital Sainte-Anne, n'ont utilisé la chlorpromazine qu'à partir du 24 mars 1952. Ils ont rapporté leurs premières expériences au Congrès centenaire de la Société médico-psychologique, le 26 mai 1952, contribuant par-là au succès mondial de la chlorpromazine. On a tendance à oublier aujourd'hui que l'introduction des neuroleptiques a permis de modifier l'atmosphère des asiles psychiatriques et d'aborder d'autres formes de thérapie, comme la psychothérapie et la réhabilitation. Le Symposium Largactil (Stahelin, Labhart) de Bâle, du 28 novembre 1953, démontre l'intérêt précoce de notre pays pour cette substance. H. Steck (1954), de Lausanne, a été le premier à signaler les effets extrapyramidaux produits aussi bien par la chlorpromazine que la réserpine. C'est cette découverte qui a incité Delay et Deniker à désigner ce type de médicaments comme neuroleptiques.

La réserpine est une substance isolée des racines de la plante *rauwolfia serpentina*, qui avait déjà été utilisée en psychiatrie par des psychiatres indiens, bien avant la deuxième guerre mondiale. Il revient à Nathan Kline, psychiatre américain, d'avoir publié en premier les propriétés neuroleptiques de la réserpine (1954). La réserpine n'a jamais rencontré un grand succès comme neuroleptique, mais elle a joué un rôle important comme outil psychopharmacologique, puisqu'elle déplete les vésicules synaptiques de neurotransmetteurs du type noradrénaline, dopamine et sérotonine.

Tout aussi passionnante est l'histoire d'autres neuroleptiques. L'halopéridol est l'aboutissement de deux approches, l'une chimique, l'autre toxicologique: A partir d'une substance ressemblant à la méthadone, la R 951, et afin d'éviter des conflits de patente avec Lilly et Merck, P. Janssen, en Belgique, lui a fait subir des modifications successives, y compris l'adjonction d'une chaîne latérale. La passion des Belges pour le cyclisme avait conduit les sportifs à des abus et des intoxications d'amphétamines, caractérisés par des comportements observés dans la schizophrénie paranoïde. Paul Janssen, sur cette base, a créé l'halopéridol (1958), dont les propriétés antiamphtaminiques sont bien connues. Finalement, les thioxanthènes, dont le chlorprothixène fut le premier neuroleptique introduit par la maison Lundbeck (Danemark) en 1959, ont une structure moléculaire proche de la chlorpromazine.

Aujourd'hui, nous assistons à l'introduction d'un grand nombre d'antipsychotiques atypiques. L'introduction de son premier représentant, la clozapine (1972), doit être considérée comme une étape importante. Heureusement, en 1960, lorsque la maison Wander de Berne a soumis la clozapine à des premiers tests précliniques, les critères qui définissaient les propriétés neuroleptiques précliniques étaient encore flous. En effet, selon les critères en vigueur plus tard (p. ex. la production de catalepsie), la clozapine aurait dû être exclue comme éventuel antipsychotique. D'autres arguments ont sauvé la clozapine: diminution de la psychomotricité, action adrénolytique, etc. chez l'animal, mais les premiers tests cliniques (Berne, 1962) ont donné des résultats peu convaincants. Certainement, les doses relativement faibles (en général entre 60 et 180 mg/jour), mais aussi l'absence d'un syndrome neuroleptique ont nourri un préjugé négatif. Des études à Vienne, puis de nombreuses autres (la seule réalisée à double insu a été contre la lévopromazine (!) (Angst et al. (1971)) chez 2200 patients (avec 2 agranulocytoses seulement, dans lesquelles l'implication de la clozapine n'était pas prouvée) ont permis son introduction en Suisse et en Autriche, en 1972. Suite à « l'Epidémie finlandaise » en 1975, caractérisée par un grand nombre d'agranulocytoses sous clozapine, le médicament a été, soit retiré du marché dans de nombreux pays, soit soumis à des restrictions d'utilisation sévères, avant de « renaître » à la fin des années 80, après son introduction aux Etats-Unis.

Antidépresseurs

Le nom du Suisse Roland Kuhn est étroitement lié à la découverte des antidépresseurs. Bien sûr, il connaissait la chlorpromazine, mais son utilisation dans une grande clinique (Münsterlingen, Thurgovie) était considérée trop chère. C'est ainsi qu'il a repris contact avec la société Geigy en février 1954, pour leur demander de tester à nouveau une dibenzazépine, la G 22150, qu'il avait déjà étudiée en 1950 et qui lui rappelait le profil clinique de la chlorpromazine. Cependant, l'effet clinique de G 22150 était décevant, aussi bien comme neuroleptique que comme antidépresseur. La firme Geigy et R. Kuhn ont eu ensuite l'idée de tester le G 22355 car, comme la chlorpromazine, il avait une chaîne latérale. Synthétisé en 1948, mais administré par Kuhn, d'abord sans succès, à des patients schizophrènes, en 1956, il se révéla ensuite rapidement comme un antidépresseur, - déjà chez les deux premiers patients déprimés traités. C'est ainsi que fut découvert le premier antidépresseur, l'imipramine (Tofranil), comme rapporté en septembre 1957 lors du 2e Congrès international de psychiatrie à Zurich. Cependant, l'effet antidépresseur de certains inhibiteurs de la MAO avait été décrit bien avant: Selikoff et al., en 1952, ont décrit chez des patients tuberculeux traités avec l'iproniazide, un dérivé de l'antituberculeux isoniazide et un inhibiteur de la monoaminooxidase, une amélioration spectaculaire de l'humeur des patients. Ce n'est toutefois qu'en 1957, entre autres suite aux travaux importants de N. Kline, que les inhibiteurs de la MAO ont trouvé leur place en psychiatrie. Le retard dans l'introduction de cette classe de médicaments en psychiatrie est en grande partie lié au fait qu'ils peuvent produire des crises hypertensives; on a compris ensuite que le risque de ces effets secondaires pouvait être diminué en soumettant les patients à un régime pauvre en tyramine, qu'on trouve dans certains vins rouges, noix, produits laitiers (fromages).

On connaît le grand succès comme antidépresseurs des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs), surtout après l'introduction de la fluoxétine aux Etats-Unis sous le nom de Prozac. Rappelons que bien avant la fluoxétine, trois autres SSRIs ont été introduits: l'indalpine (Upstene) en 1983, appelée dans la presse populaire « pilule antitristesse », la zimelidine (Normud), puis enfin la fluvoxamine (Floxyfral). Les deux premiers médicaments ont été retirés du marché, suite à l'observation d'effets secondaires majeurs chez certains patients.

Thymorégulateurs

C'est un médecin généraliste australien, J. Cade, qui a découvert les propriétés cliniques des sels de lithium. Selon son hypothèse, certaines maladies mentales seraient le résultat d'une auto-intoxication suite à un métabolisme perturbé. Il injecta de l'urine de sujets sains et de malades psychiatriques à des cochons d'Inde, qui n'ont généralement pas survécu à ce traitement. Il pensa que l'agent toxique était l'acide urique. Pour ces essais, il choisit le sel de lithium de cet acide, qui injecté à des animaux, les rendait indifférents et léthargiques. Différentes autres expériences le convainquirent que l'effet observé était dû au lithium, et il décida d'administrer des sels de lithium à des patients agités et agressifs. Les résultats observés chez des patients schizophrènes et des déprimés chroniques furent peu convaincants mais, après une semaine de traitement, des patients manico-dépressifs vécurent une amélioration clinique spectaculaire (1949). En 1951, au Danemark, le professeur Strömngren encouragea un jeune psychiatre, M. Schou, à examiner de plus près les propriétés cliniques du lithium. Son approche méthodologique nous paraît aujourd'hui remarquable pour son époque. Différentes études à double insu, contre placebo, ont confirmé l'effet thérapeutique de différents sels de lithium dans la manico-dépression (1954). L'observation, chez un patient, que le lithium pouvait aussi avoir un effet thérapeutique dans la dépression l'encouragea à reproduire ce résultat dans d'autres études, malheureusement sans succès. Ce sont

d'autres auteurs (Hartigan, 1963; Braestrup, 1964) qui ont mis en évidence l'effet prophylactique du lithium dans la dépression et il en résulta une collaboration. Grâce à la persévérance de Schou, mais aussi à l'introduction des dosages plasmatiques du lithium pour éviter sa toxicité, ce thymorégulateur a trouvé sa place en psychiatrie dès 1960.

Tranquillisants, hypnotiques

Les barbituriques, puis la méprobamate, bien qu'étant des médicaments relativement toxiques, ont été introduits pour leur effet sédatif et hypnogène. Le chlordiazépoxide (Librium) a été la première benzodiazépine (1963) introduite sur le marché. Cet anxiolytique puis le diazépam (Valium), dès 1969, ont été très rapidement les médicaments les plus prescrits. Leur découverte doit être attribuée au pur hasard. En effet, celui qui avait développé ces molécules, Leo Sternbach, pharmacien et chimiste chez Hoffmann-la Roche aux Etats-Unis (déjà!), avait étudié dans les années trente, à Cracovie, des benzo-hept-oxidiazines. Aucune hypothèse chimique ou pharmacologique ne permettait de prédire que leur transformation successive allait engendrer des 1,4-benzodiazépines à propriété anxiolytique, anticonvulsivante, myorelaxante, hypnotique et/ou sédativ. C'est seulement à la fin des années 70 et au début des années 80 que furent introduits les dérivés triazolo, comme le triazolam et l'alprazolam dont les propriétés pharmacologiques ne diffèrent guère de celles des benzodiazépines.

Conclusion

Ce bref aperçu de l'histoire de la psychopharmacologie ne tient pas compte d'autres drogues utilisées en psychiatrie, comme les psychostimulants, les médicaments utilisés pour le traitement de la toxicomanie (méthadone, acamprostate, etc) ou ceux introduits récemment pour le traitement des démences. Cette présentation traite principalement de l'histoire de la psychopharmacothérapie, certainement incomplète. Etablir la « vraie » histoire de la psychopharmacologie est une tâche très difficile. Bibliographie: Mémoire de Sabine Wyss (à paraître), et Pierre.Baumann@inst.hospvd.ch. Finalement, un prochain Bulletin devrait peut-être être consacré au rôle des neurosciences et de la neuropsychopharmacologie dans le développement de nouveaux traitements.

**Permanence téléphonique
pour
Avis de psychopharmacologie**

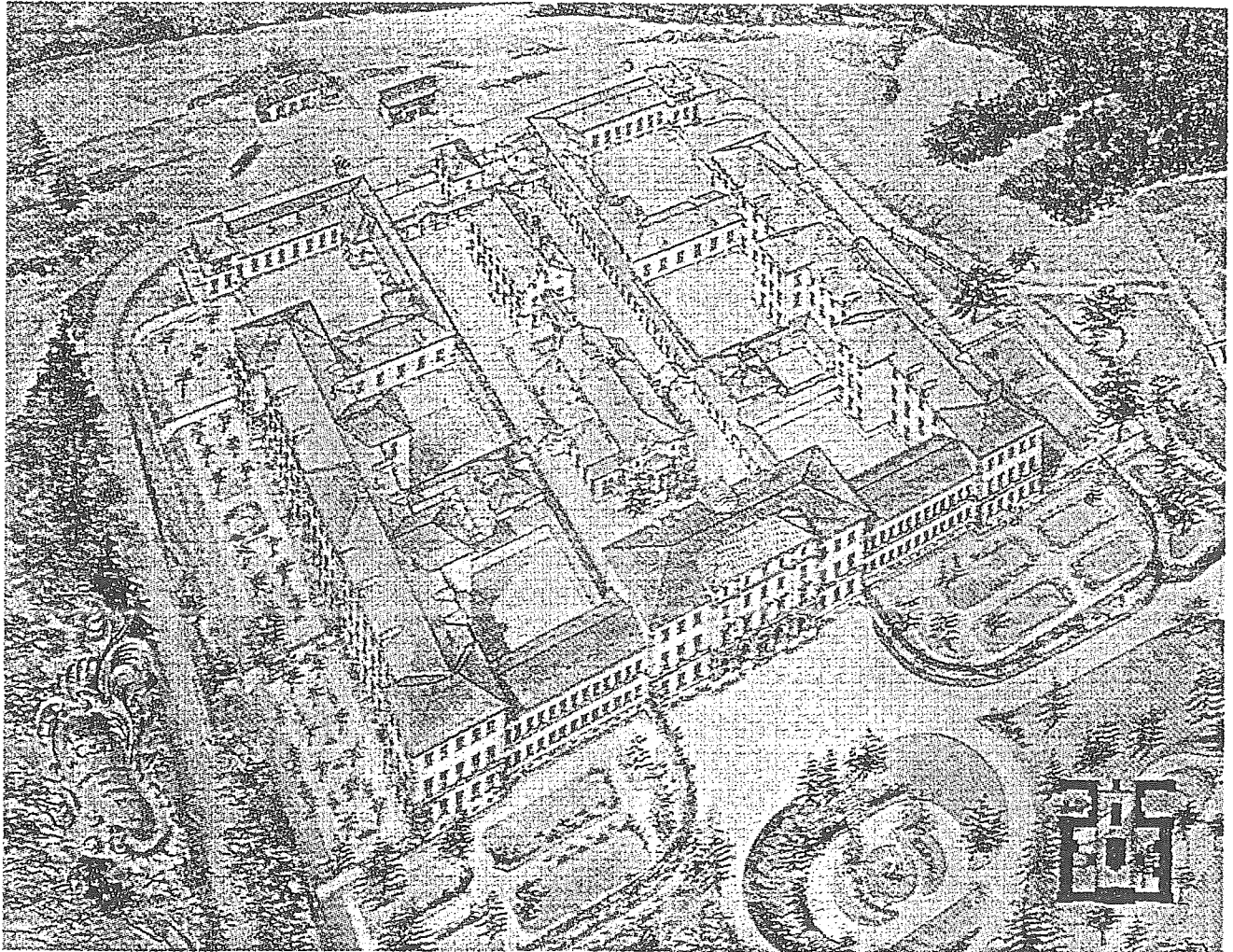


021 /643.64.85

Président : Ch. Bryois Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - J.-M. Chanez -
I. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B -Site de Cery -
1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69

Département universitaire de psychiatrie adulte
1008 Prilly - Lausanne

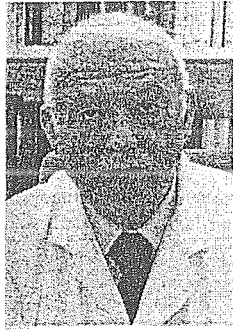





Psychiatrie contemporaine : actualisation d'un héritage

A l'occasion
du 125ème anniversaire
de l'Hôpital psychiatrique de Cery
et du 50ème anniversaire
de la Polyclinique psychiatrique universitaire
de Lausanne

11 – 12 juin 1998

Tableau chronologique de l'histoire de la psychopharmacologie

Antiquité et	Alcool, opium, cannabis, cocaïne, mescaline, belladone, caféine, hypericum, Rauwolfia, etc.
Moyen-âge	
1800	<ul style="list-style-type: none"> - Isolation de la morphine par F.W.A. Sertürner (1806) - J.-J. Moreau de Tours: traitement d'hallucinations avec des extraits de Datura - Bromures (1857) - Chloral hydrate, comme sédatif (1869) (Liebreich)
1900	<ul style="list-style-type: none"> - Sigmund Freud s'intéresse aux propriétés stimulantes de la cocaïne (1883) - Thérapie du sommeil par le phénobarbital (Epifanio: 1915) - Malaria-thérapie pour la démence paralytique: J. Wagner von Jauregg (1917): (Prix Nobel de médecine, 1927) - Choc à l'insuline : Sakel (1933) - Amphétamines : traitement de la narcolepsie (1935) - Choc au métrazol: Meduna (1934) - Psychochirurgie : Moniz (1936) (prix Nobel de médecine)
1940	<ul style="list-style-type: none"> - Electrochoc : Cerletti et Bini (1938) <p>Psychopharmacologie moderne</p>
1945	<ul style="list-style-type: none"> - Lithium : Cade (1949)
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>P. Deniker</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>J. Delay</p> </div> </div>
	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazine (Phénothiazine) : H. Laborit, J. Delay, P. Deniker (1952) - Réserpine (1953) - Méprobamate : Berger (1955) - Iproniazide, - inhibiteurs de la MAO : Kline (1957) - Imipramine : R. Kuhn (1957) - Chlordiazepoxyde: Sternbach (1958) - Halopéridol (butyrophénone) (1958)
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>R. Kuhn</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>M. Schou</p> </div> </div>
1960	<ul style="list-style-type: none"> - Introduction des sels de Li en thérapie, dès 1960 (M. Schou) - Neuroleptiques-dépôt (1968) (esters de fluphénazine)
1970	<ul style="list-style-type: none"> - Nootropes
1980	<ul style="list-style-type: none"> - SSRI's: antidépresseurs; clozapine: antipsychotique - Séréniques
1990	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs de la cholinestérase: traitement des démences