

Symposium Saar-Lor-Lux du 19.10.2005 au CHNP à Ettelbruck

Plus d'un siècle de thérapies biologiques en psychiatrie

M. Van den Berghe*

Résumé: Le conférencier passe en revue l'histoire, où le hasard a su mettre son grain de sel, de la découverte des principales classes de médicaments psychotropes: Neuroleptiques, Antidépresseurs et Anxiolytiques.

L'exposé rappelle les balbutiements des méthodes biologiques avant ces découvertes décisives. Il conclut par les perspectives de la neuropsychopharmacologie au XXI^e siècle.

Mots-clés: thérapies de choc et psychochirurgie / chlorpromazine / lithium / IMAO / tricycliques / ISRS / méprobamate / benzodiazépines.

Abstract: the author reviews the history (where chance was certainly playing a part) of the discovery of the principal groups of psychoactive medications: Neuroleptics, Antidepressants and Tranquillizers.

The lecture reminds us of the first stages in biological therapies before these discoveries. It ends with an outlook on neuropsychopharmacology in the 21st century.

Keywords: convulsive therapies and neurosurgery / chlorpromazine / lithium / MOI / tricyclics / SNRI / meprobamate / benzodiazepines.

Marc Van den Berghe, M. Sc. Pharm
Missionarislei 27, B-2970 SCHILDE
Membre fondateur, ancien président et membre d'honneur du BCNBP,
"Belgian College of Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry".
marc.van.den.berghe@skynet.be
tél. 0032 3 383 1440 / fax. 0032 3 383 1440.

Il faut reconnaître que dans le siècle passé, la psychiatrie ne disposait de peu de thérapeutiques jusqu'au moment où en 1952 la chlorpromazine (Largactil®) fut découverte comme prototype des neuroleptiques qui ont révolutionné le traitement des malades psychotiques. Cette découverte est aussi à l'origine du développement extraordinaire de la psychopharmacologie moderne.

Avant 1950 les thérapeutiques psychiatriques comme: l'électrochoc, les comas insuliniques, ou encore la psychochirurgie, étaient toutes indirectes. Il n'y avait guère de médicaments ayant une action directe sur le système nerveux à l'exception de quelques substances d'origine naturelle, connues par l'homme depuis très longtemps. Ainsi Pinel utilisait en 1795 l'opium pour calmer les psychotiques. En 1773, Albrecht Von Haller donnait une description de l'effet de l'opium sur son état dépressif. En 1845, Moreau de Tours a publié sur le hachisch et l'aliénation mentale.

À partir de la deuxième moitié du XIX^e siècle, le développement de l'industrie chimique permettait l'utilisation de diverses substances synthétiques pour essayer de traiter les troubles mentaux. Ainsi Locock en Angleterre, préconisait en 1851 l'utilisation des sels de brome, comme la bromure de potassium, dans le traitement de l'épilepsie. En 1892, E. Kraepelin a publié un livre intitulé: «*Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel*» dans lequel il mentionnait l'utilisation de la morphine, l'alcool, l'éther, l'hydrate de chloral et la paraldéhyde, tous des produits sédatifs. Malgré la découverte des principes actifs contenus dans les produits végétaux comme la morphine, la strychnine, la caféine, la cocaïne etc., de même que les produits issus de la chimie de synthèse, aucun produit n'avait eu d'effet spectaculaire sur l'évolution des maladies mentales. En 1917 à Vienne, Julius Von Jauregg montre qu'en inoculant le paludisme aux paralytiques généraux, provoquant ainsi un choc thermique, l'on obtient une réduction des troubles psychiques chez ces malades. Cette méthode fut le premier traitement biologique efficace en psychiatrie et Von Jauregg en fut récompensé en 1927 par le Prix Nobel.

D'autres techniques de choc ont suivi. A Vienne en 1933, Manfred Sakel introduisait l'insuline en pratique psychiatrique. Il montrait que la provocation d'états hypoglycémiques répétés, accompagnés de coma et parfois de convulsions, avait un effet favorable sur les symptômes de la schizophrénie. Presque parallèlement en 1934, Lasslo von Meduna, directeur de l'hôpital psychiatrique de Budapest, partant de l'idée fautive qu'il existait un antagonisme entre épilepsie et schizophrénie, provoquait des convulsions par une injection de l'huile camphrée, remplacée plus tard par le cardiazol. Cette thérapie de choc donnait des résultats favorables dans un certain pourcentage de schizophrènes, mais fut abandonnée rapidement à cause de l'intensité brutale des convulsions toniques, qui, le patient ne perdant pas connaissance immédiatement, étaient très mal vécues.

Ugo Cerletti travaillant à l'université de Rome, était très intéressé par l'épilepsie et faisait des expérimentations chez le chien qui consistaient à déclencher une

crise convulsive généralisée par le passage, durant quelques dixièmes de seconde, d'un courant électrique de 125 volts. Inspiré par les travaux de von Meduna sur le choc au cardiazol, il appliquait sa technique du choc électrique du chien pour la première fois en 1938, chez un patient schizophrène en utilisant un appareil plus approprié, développé par son collaborateur Bini. Cette technique donnait chez ce patient, après 11 séances d'électrochoc, un résultat spectaculaire. Comme on avait constaté que les contractions musculaires n'avaient aucune importance pour l'effet thérapeutique, Bennet préconisait en 1940, l'utilisation du curare comme myorelaxant, à fin de prévenir les convulsions. L'électrochoc, dont la méthode actuellement utilisée a considérablement évolué, est toujours d'application aujourd'hui dans des cas bien précis, comme la dépression mélancolique qui n'a pas répondu à un traitement par antidépresseurs, ou les états dépressifs graves avec risque suicidaire prégnant.

La dernière méthode biologique développée dans le courant de cette première moitié du XX^e siècle est la psychochirurgie sous la forme de leucotomie ou de lobotomie préfrontale, pratiquée p.ex. chez des malades obsessionnels graves. C'est le neurologue portugais Antonio Egas Moniz qui a appliqué cette technique, avec l'aide du neuro-chirurgien Almeida Lima, pour la première fois en 1935. Moniz qui était aussi l'inventeur de l'artériographie cérébrale, a obtenu pour ses travaux sur la psychochirurgie le Prix Nobel 1949. Cette technique fut largement appliquée aux USA mais est devenue très controversée et n'est pratiquée que très exceptionnellement aujourd'hui. Au premier congrès mondial de psychiatrie, tenu à Paris en 1950, l'intérêt pour les thérapies biologiques était principalement axé sur les trois thérapeutiques de choc: les comas insuliniques (Sakel), la convulsivothérapie au cardiazol (von Meduna) et l'électrochoc (Cerletti). C'étaient les seules thérapies biologiques utilisées en psychiatrie jusqu'en 1950.

En 1952, la découverte de la chlorpromazine (*Largactil*®), premier neuroleptique antipsychotique, va révolutionner la thérapeutique psychiatrique du XX^e siècle. Cette découverte est aussi à l'origine de la naissance de la psychopharmacologie moderne qui va prendre un essor extraordinaire avec la découverte d'une série de nouveaux médicaments psychotropes tels que: le *Largactil*® en 1952, suivi par d'autres neuroleptiques dérivés de la phénothiazine; le Halopéridol (*Haldol*®) en 1958, prototype des neuroleptiques de la famille des butyrophénones; le lithium, introduit en thérapeutique psychiatrique par l'australien John Cade en 1949, et grâce aux travaux de Mogens Schou au Danemark, reconnu en 1955 comme premier agent antimaniaque et thymorégulateur; l'iproniazide (*Marsilid*®) en 1957, premier antidépresseur IMAO; aussi en 1957 l'imipramine (*Tofranil*®), premier antidépresseur tricyclique, inhibiteur du recaptage des mono-amines; la chlordia-zepoxyde (*Librium*®) en 1960, premier dérivé benzodiazépinique, anxiolytique et myorelaxant. Ce sont tous des produits découverts par la recherche psychopharmacologique dans la période de 1950 à 1960, qui vont changer totalement la vie des malades mentaux ainsi que la face de la psychiatrie du XX^e siècle. Il est donc

intéressant, après cinquante ans, de tracer l'histoire de ces grandes découvertes en psychopharmacologie.

La découverte du Chlorpromazine ou LARGACTIL®, premier neuroleptique.

La chlorpromazine (CPZ) est le prototype des neuroleptiques et sa découverte en 1952, a donné naissance à la psychopharmacologie moderne et en même temps a contribué largement à l'essor extraordinaire de la neurophysiologie et de la neurochimie que l'on connaît aujourd'hui. La CPZ appartient au groupe des dérivés du noyau de la phénothiazine, structure chimique de base de nombreux produits pharmaceutiques tels que: antihistaminiques, antiémétiques, antiparkinsoniens et antipsychotiques. La phénothiazine, structure de base de la CPZ est déjà synthétisée en 1883 par le chimiste allemand Bernthsen, mais son intérêt resta théorique jusqu'en 1934 où l'on commença à utiliser ses propriétés toxiques dans la fabrication d'insecticides. En 1938 on a découvert son action antihelminthique en médecine vétérinaire. Un autre dérivé, le bleu de méthylène, était aussi utilisé comme antiseptique en médecine humaine.

En 1944, deux équipes de chercheurs, travaillant indépendamment, l'une en France à la société Rhône-Poulenc, et l'autre aux USA sous la direction de Golman, eurent l'idée d'investiguer le potentiel antimalarique comme trypanocides, d'une série de dérivés de la phénothiazine. Les travaux de Golman aux USA se révélèrent négatifs, mais du fait de la guerre, la publication en juin 1944 de ces résultats négatifs, fut ignorée de l'équipe française qui continue ses travaux engagés, mais qui eux aussi devaient également aboutir à un échec. Néanmoins Rhône-Poulenc décide de poursuivre ses travaux de synthèse des amines dérivés de la phénothiazine en les orientant vers d'autres objectifs thérapeutiques et en particulier la recherche des antihistaminiques qui venait de commencer très activement dans leurs laboratoires. C'est donc fin 1944 que les dérivés de la phénothiazine, synthétisés dans le cadre de la recherche d'antimalariques, furent examinés dans la batterie de tests en vue de déceler une activité antihistaminique. Ces travaux ont abouti en 1945, à la découverte par B. Halpern et R. Ducrot, de la prométhazine ou *Phénergan*®. Cet antihistaminique fut diffusé mondialement à partir de 1948.

En 1949, Sigwald, Durel et Pellerat décrivent l'activité sédatrice et hypnotique manifeste du *Phénergan*®, chez l'homme. Cette observation amène les chercheurs de Rhône-Poulenc à rechercher des produits possédant une activité centrale spécifique du même type que celle du *Phénergan*®, mais plus puissante. Pendant cette même période, Henri Laborit, chirurgien-physiologiste de la marine française, commence en 1948 à développer ses théories sur l'hibernation artificielle et sur l'utilisation des cocktails lytiques de médicaments dans les interventions chirurgicales, à fin de traiter le choc chirurgical. Il fut ainsi amené à utiliser en association à la morphine, puis à la péthidine (*Dolosal*®), des antihistaminiques destinés à corriger les effets vasculaires de l'histamine. Il nota aussi les propriétés

hypnogène, analgésique et antithermique nettes du *Phénergan*®. En 1950, Laborit publie dans le journal *La Presse Médicale*, un article sur le phénomène de la potentialisation des anesthésiques généraux par la prométhazine, dont il souligne tout l'intérêt pour diminuer la dose de l'anesthésique ce qui amoindrit les risques de toxicité et de choc. Comme Laborit était toujours intéressé à tester des produits plus puissants dans la classe des dérivés de la phénothiazine, la chlorpromazine (CPZ), synthétisée par P. Charpentier en 1950 et dont les propriétés pharmacologiques furent étudiées par S. Courvoisier, fut mise à la disposition de Laborit et de l'anesthésiste P. Huguenard en 1951. En 1952, ils publient un premier article spécifique sur la chlorpromazine et mentionnent l'observation d'un curieux état de «désintéressement psychique» des malades traités ce qui les incite à envisager la possibilité de l'utilisation de la chlorpromazine dans des indications psychiatriques.

Début 1952, Pierre Deniker, adjoint du Prof. Jean Delay à l'hôpital St. Anne à Paris, ayant été informé des travaux de Laborit et Huguenard, demande des échantillons de CPZ au département des études cliniques des laboratoires Specia, filiale de Rhône-Poulenc, et commence les premiers traitements des malades psychiatriques sous la direction du Prof. J. Delay. De mai à juillet 1952, Delay et Deniker présentent six communications dans lesquelles ils démontrent clairement l'action antipsychotique de la CPZ. Ce fut un événement extraordinaire et inattendu. En effet jusqu'au début de la seconde moitié du XX^e siècle, des thérapeutiques médicamenteuses vraiment actives dans le traitement des maladies mentales paraissaient fondamentalement illusoires; comme en témoigne l'opinion qui prévalait en 1950 lors du premier congrès international de psychiatrie tenu à Paris.

En 1955, J. Delay et P. Deniker proposent le terme «neuroleptique», qui comprend le profil pharmacologique clinique de la chlorpromazine comme modèle de cette nouvelle classe de psychotropes.

À partir de la découverte du *Largactil*®, de nombreux dérivés de la phénothiazine ont été développés et entrent dans cette classe des neuroleptiques.

En 1958, apparaît un produit, d'une structure chimique totalement différente de celle des dérivés de la phénothiazine: le halopéridol (*Haldol*®), prototype des butyrophénones. Découvert en Belgique par le Dr Paul Janssen, à partir de composés sélectionnés pour leur action analgésique centrale, dans le but de trouver des analgésiques narcotiques puissants. La batterie de tests de laboratoire, mesurant l'activité centrale de ces composés a permis à P. Janssen de déceler le profil neuroleptique très puissant de l'halopéridol. Le *Haldol*® est devenu l'antipsychotique le plus utilisé mondialement.

Deux ans après la première publication de Delay et Deniker sur la chlorpromazine, le psychiatre américain Nathan Kline présente en 1954, à la «New York Academy of Sciences», ses premières observations sur le traitement des psychoses par la réserpine. Cet alcaloïde, extrait de la plante *Rauwolfia Serpentina*, déjà largement

prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle, produisait à des doses décuplées, des effets thérapeutiques anti-psychotiques similaires à la chlorpromazine ainsi que des effets extrapyramidaux communs aux deux médicaments. Cette introduction de la réserpine en psychiatrie aura une grande importance sur l'évolution des connaissances du mode d'action des neuroleptiques, car elle a conduit en 1956-1958 à des études pharmacologiques sur les systèmes mono-aminergiques du cerveau. En effet ce sont les travaux de Shore et Brodie du National Institute of Health aux USA, et de A. Carlsson en Suède, qui ont démontré que la réserpine provoque une déplétion des monoamines cérébrales: dopamine, noradrénaline et sérotonine. En 1962, Arvid Carlsson (Univ. Gothenburg, Suède), Prix Nobel 2000, démontre que la chlorpromazine et les autres neuroleptiques, bloquent les récepteurs à la dopamine, et fonctionnent comme des antagonistes de la neurotransmission dopaminergique cérébrale.

En 1972, Paul Greengard (Univ. Yale, USA), Prix Nobel 2000, réussit à définir l'action biochimique de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques. En 1976, Philip Seeman (Toronto, Canada) montre que la chlorpromazine, le halopéridol et les autres neuroleptiques, se lient sélectivement aux récepteurs dopaminergiques du type DA2. Il constate aussi qu'il y a une corrélation linéaire spécifique entre l'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs dopaminergiques- DA2 et leur activité antipsychotique en clinique. On constate également que l'affinité pour les récepteurs DA2 est aussi liée aux effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques.

Grâce aux techniques de l'histochimie de fluorescence (Hillarp & Falck-1963), Bjöklund et Lindvall (1974) ont établi une cartographie des neurones dopaminergiques du cerveau et proposent une classification de quatre systèmes dopaminergiques. Le système dopaminergique mésolimbique serait impliqué dans les symptômes positifs de la schizophrénie: hallucinations et délires, tandis que les symptômes du type négatif proviendraient d'un trouble fonctionnel de la voie dopaminergique mésocorticale, se projetant sur le cortex préfrontal.

Un troisième système dopaminergique: le système nigrostriatal, serait impliqué dans la genèse des effets extrapyramidaux des neuroleptiques. Si l'expérience clinique montre que les neuroleptiques donnent de bons résultats dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie ils sont par contre moins efficaces sur les symptômes négatifs. Il y a aussi un autre inconvénient des neuroleptiques classiques: c'est le risque d'effets indésirables extrapyramidaux sous forme de dyskinésies précoces et tardives.

Ces deux observations ont orienté la recherche psychopharmacologique vers la découverte de produits nouveaux, actifs tant sur les symptômes positifs que négatifs, tout en ayant un risque diminué d'effets extrapyramidaux. À partir de 1990, des recherches ont conduit au développement d'un groupe nouveau de produits psychotropes: les «antipsychotiques atypiques» dont le prototype est la clozapine ou *Leponex*®. Ces produits sont caractérisés par une bonne efficacité thérapeuti-

que tant sur les symptômes négatifs que positifs de la schizophrénie, tout en ayant un risque amoindri d'effets secondaires neurologiques.

Ces produits remplacent de plus en plus les neuroleptiques classiques comme traitement de base de la schizophrénie. En plus ils ont un terrain d'indication plus large avec notamment leur utilisation, en association avec des antidépresseurs ou thymorégulateurs, dans le traitement des cas résistants des troubles bipolaires ou de la dépression unipolaire.

La découverte des antidépresseurs

Le Lithium

Le lithium est introduit en thérapeutique psychiatrique en 1949 par le psychiatre australien John Cade. Grâce aux travaux cliniques assidus de Mogens Shou et de Poul Christian Baastrup au Danemark, le carbonate de lithium est reconnu mondialement en 1955 comme premier agent antimaniaque et thymorégulateur.

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

La découverte de la chlorpromazine et de la réserpine incitait les laboratoires de recherche à élucider le mode d'action des produits capables de traiter les symptômes psychotiques, à fin de mieux comprendre l'origine des psychoses. Les études sur la réserpine avaient démontré que ce produit faisait disparaître presque totalement les monoamines du cerveau des animaux de laboratoire, et créa un état d'akinésie et de stupeur, analogue à l'effet sédatif et calmant de la réserpine sur l'excitation psychotique de la schizophrénie.

Le chercheur américain Bernard Brodie, avait découvert que chez le rat, des produits inhibiteurs de la monoamineoxydase (MAO), un enzyme responsable de l'inactivation des monoamines cérébrales, étaient capables de prévenir cette inactivation et d'augmenter sensiblement le taux des monoamines, ce qui provoquait une hyperactivité intense des animaux.

Certains produits inhibiteurs de la MAO comme l'iproniazide (*Marsilid®*), étaient aussi des médicaments utilisés comme tuberculostatiques, et des médecins avaient rapporté chez les tuberculeux un état euphorisant sous l'action de l'iproniazide. Cette observation a amené fin 1956 le Dr. Nathan Kline, psychiatre à New-York, à utiliser l'iproniazide dans le traitement de la dépression et d'observer dans le mois, une amélioration clinique impressionnante. Plusieurs inhibiteurs de la monoamineoxydase (IMAO) ont été développés, mais à ce jour, leur utilisation en clinique est limitée à cause des effets secondaires indésirables.

Les antidépresseurs tricycliques (ATC)

Cette fois c'est la chlorpromazine (CPZ) qui est à l'origine de la découverte des antidépresseurs tricycliques (ATC).

Vu le très grand succès de la CPZ-*Largactil*® comme neuroleptique antipsychotique, la société Geigy en Suisse, inspirée par la structure tricyclique phénothazinique du *Largactil*®, a développé l'imipramine (*Tofranil*®) dans le but de trouver un autre neuroleptique similaire au *Largactil*®. Le produit fut mis à la disposition de quelques psychiatres Zurichoises et Bâloises à fin de l'essayer comme traitement des états psychotiques. L'essai fut rapidement abandonné à cause des résultats insuffisants ou négatifs et largement inférieurs au *Largactil*®. À l'hôpital cantonal de Münsterlingen au lac de Constance, le psychiatre Roland Kuhn, malgré que lui aussi n'avait pas vu d'amélioration chez ses malades schizophrènes, avait néanmoins constaté de bons résultats chez quelques patients souffrants d'une dépression majeure. Suite à cette observation le Dr Domenjoz, directeur de la recherche pharmacologique des laboratoires Geigy, demandait au Dr Kuhn d'élargir son expérience avec l'imipramine dans la dépression. Le Dr Kuhn a publié les résultats de son étude en 1957 dans le *Journal Médical Suisse*, et les a également présenté la même année, au deuxième congrès international de psychiatrie à Zurich. Cette présentation ont assisté douze (!) personnes qui en plus étaient très peu enthousiasmées par les résultats de l'étude! En 1958, l'imipramine (*Tofranil*®), le prototype des antidépresseurs tricycliques (ATC) fut commercialisé et mondialement très largement prescrit.

En 1964, J. Axelrod, Prix Nobel 1970, et J. Glowinsky, ont démontré que l'imipramine et les autres antidépresseurs tricycliques, sont des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline au niveau de la synapse, augmentant ainsi le taux intrasynaptique du neurotransmetteur, mode d'action principal de l'effet anti-dépressif des ATC.

En 1969, Arvid Carlsson, Prix Nobel 2000, démontre que l'imipramine et les antidépresseurs tricycliques sont également des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Parmi les tricycliques ce sont surtout les amines tertiaires (imipramine, clomipramine, amitriptyline) qui étaient les plus prescrites comme antidépresseur, et d'après Carlsson ce serait dû à leur action préférentielle sur le recaptage de la sérotonine. Suite à ces idées de Carlsson les laboratoires pharmaceutiques ont développé des antidépresseurs à forte action inhibitrice et sélective du recaptage de la sérotonine. Les premiers produits de ce genre étaient: la Zimélidine des laboratoires Astra et le Citalopram-Lundbeck en 1972, suivis rapidement par la Fluoxétine-Lilly et la Fluvoxamine-Duphar, et encore plus tard par d'autres produits ayant une activité similaire. Ce nouveau groupe d'antidépresseurs, appelé: «Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine» ou ISRS, se différencie des ATC, surtout par une meilleure tolérance clinique à court et long terme, ce qui présente un réel avantage thérapeutique, vu la nécessité de la longue durée de traitement antidépresseur. En plus, ils ont un meilleur effet anxiolytique dans le traitement des troubles anxieux. Pour ces raisons les ISRS sont devenus les médicaments de première intention dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux.

La découverte des anxiolytiques

La Méphénésine et le Méprobamate

Depuis l'antiquité, nos ancêtres ont réalisé que la boisson alcoolique ne servait pas uniquement à apaiser la soif mais, à dose modérée, produisait aussi un changement de l'humeur et un état d'euphorie et de relaxation. Ces propriétés psychopharmacologiques de l'alcool répondent très bien au profil d'activité d'un produit anxiolytique ou tranquillisant. Mais l'alcool, solvant organique, a un très grand inconvénient par le fait qu'il est, en fonction de la dose, un produit toxique du protoplasme cellulaire et particulièrement de la cellule nerveuse.

En 1945, Frank Berger, le pharmacologue tchèque, réfugié pendant la guerre à Londres, étudiait des produits de synthèse dans le but de trouver des molécules ayant des propriétés antibactériennes sur les germes gram-négatifs. Par le hasard il a découvert la méphénésine, un produit myorelaxant, produisant chez l'animal un état de calme; effet qu'il a appelé «tranquillisation». En modifiant la structure chimique de la méphénésine il a obtenu le méprobamate, produit doué d'un puissant effet anxiolytique et myorelaxant. Ce produit a connu rapidement un grand succès dans les années d'après guerre, mais l'administration prolongée provoquait le développement d'une dépendance proche de celle connue des hypnotiques barbituriques avec un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Pour cette raison le produit a été déconseillé et a été retiré du commerce dans beaucoup de pays, surtout depuis la venue en 1960 des substances benzodiazépiniques.

Les anxiolytiques benzodiazépiniques

Vu le très grand succès du méprobamate comme tranquillisant, la filiale américaine de la société Roche, cherchait à synthétiser des substances ayant des propriétés anxiolytiques au moins équivalentes à celles du méprobamate. Dans les années cinquante on ignorait totalement le mécanisme d'action de l'effet anxiolytique du méprobamate, et la firme Roche demandait à ses chimistes de synthétiser des produits de structure chimique différente et de les tester chez l'animal sur leurs propriétés anxiolytiques potentielles.

Leo Sternbach, un des chimistes de Roche avait, dans les années trente, lorsqu'il était attaché à l'université de Krakow en Pologne, étudié une série de produits appelés «quinazolines». Fin 1955, après deux ans de recherche, aucun dérivé de ce groupe des quinazolines n'avait donné des résultats positifs dans les tests de sélection. Quelques mois plus tard, en mettant de l'ordre dans son laboratoire, il tombe par hasard sur le dernier produit des quarante quinazolines qu'il avait synthétisé, et dans une impulsion soudaine remet le produit à Lowell Randall, responsable des études pharmacologiques chez Roche. Deux mois plus tard Randall annonce que le produit possède une excellente action anxiolytique. Sternbach surpris par ce résultat est devenu curieux de connaître les propriétés chimiques de cette molécule, et constate que ce produit n'est pas du tout un dérivé de la quinazoline mais

a une autre structure chimique. Ce changement de structure s'était produit lors des dernières réactions chimiques au cours de la synthèse de la substance, et a donné une molécule que l'on a appelé: chlordiazepoxide ou *Librium*®, prototype des benzodiazépines. Voilà encore un exemple d'une découverte où le hasard a joué un rôle non négligeable. Le *Librium*® fut commercialisé en 1960, suivi du *Valium*® en 1963. Depuis lors plus d'une vingtaine de dérivés de la benzo-diazépine sont venus sur le marché.

La recherche du mode d'action des benzodiazépines a conduit en 1977 à la découverte très importante, par Hans Möhler en Suisse, et Claus Braestrup et Richard Squires au Danemark, du site spécifique de liaison des benzodiazépines sur le complexe du récepteur GABA-A. Cette découverte a permis à W. Haefely en Suisse, de décrire en 1989 le mode d'action des benzodiazépines, qui consiste en une modification spécifique de la transmission gaba-ergique dans le sens d'une activation. Cette activation gaba-ergique est à la base des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines c-à-d. les activités anxiolytique, sédative, hypnotique, myorelaxante et amnésiante. Ces activités pharmacologiques sont variables suivant les molécules et en fonction de leur affinité pour les sites accepteurs et de la répartition des neurones gaba-ergiques selon la structure neuronale.

Les tranquillisants benzodiazépiniques ont constitué pendant longtemps le seul traitement pharmacothérapeutique des manifestations de l'anxiété. Grâce à une meilleure compréhension de la neurobiologie de l'anxiété et de la dépression, les nouveaux antidépresseurs, et en particulier les sérotonergiques du type ISRS, sont devenus des produits de première intention dans le traitement du trouble panique, des troubles obsessionnels compulsifs, et plus récemment de l'anxiété généralisée et de la phobie ou anxiété sociale.

Perspectives d'avenir de la neuropsychopharmacologie dans le XXI^e siècle

La découverte des neuroleptiques, des antidépresseurs et des anxiolytiques a eu lieu dans la période de 1950 à 1960, une décennie qui a révolutionné la thérapeutique psychiatrique dans le siècle passé et qui a changé complètement la vie des malades mentaux. Depuis lors, il y a maintenant plus de quarante ans, il n'y a plus eu de tel progrès spectaculaire dans le domaine des médicaments psychotropes. Que peut-on donc attendre de la recherche neuropsychopharmacologique dans le XXI^e siècle?

Le but de la neuropsychopharmacologie est l'approche multidisciplinaire de l'étude de la neurobiologie et de la pharmacologie des maladies psychiatriques. Depuis plus de dix ans la recherche neuropsychopharmacologique a évolué vers l'étude des phénomènes biochimiques intracellulaires au delà des récepteurs. Ces connaissances nouvelles ont augmenté sensiblement la compréhension des mécanismes de la transduction du signal qui, à partir de son enregistrement au niveau des récepteurs cellulaires, est transmis par une cascade de réactions biochimiques

intracellulaires, vers les systèmes de régulation de l'expression génique. Cette expression génique est responsable de la synthèse biologique des différentes protéines cellulaires des neurones dans les différentes régions du cerveau.

Un autre domaine en pleine évolution, est la recherche des gènes impliqués dans la pathogénie des maladies mentales. Cette recherche très difficile à effectuer, sera rendue possible, grâce au support du projet du génome humain et à l'utilisation des technologies modernes de la génétique moléculaire. La description et l'identification des produits de l'expression génique permettront le développement d'un modèle animal de la maladie mentale, ce qui pourrait dévoiler les étapes et séquences neurobiologiques impliquées dans la pathogenèse de la maladie. Une meilleure compréhension de la pathogenèse peut conduire au développement d'un traitement causal, plus efficace et plus définitif.

L'avenir de la recherche en psychiatrie au XXI^e siècle, sera surtout situé dans les domaines de la génétique moléculaire et de la neurobiologie. L'avancement de la recherche de la génétique et de la biologie moléculaire concernant le système nerveux, en combinaison avec le progrès constant de l'imagerie cérébrale, changera de façon importante nos concepts actuels des aspects physiologiques, structurels et comportementaux des fonctions cérébrales. Les progrès multidisciplinaires de la neuropsychopharmacologie témoigneront d'ici la fin du siècle, d'une époque nouvelle de la psychiatrie, comme discipline scientifique de la médecine moderne.

Conférence faite au symposium psychiatrique Saar-Lor-Lux du 19 octobre 2005.

Bibliographie:

REVOL, L.: La thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique, Ed. Masson et Cie, Paris 1956.

PÖLDINGER, W: Kompendium der Psychopharmakotherapie, Ed. F. Hoffmann-La Roche & CO; Basel 1967.

PICHOT, P.: A century of Psychiatry, Ed.. R Dacosta, Paris 1983.

The Psychopharmacologists, interviewed by DAVID HEALY Ed. Chapman & Hill; 1996.

BAN T. A., D.HEALY, D., SHORTER.E: The Rise of Psychopharmacology, Editors: CINP, 1998.

THULLIER, j.: Ten years that changed the face of mental illness, Ed. Martin Dunitz Ltd, 1999.