

## Correspondance

### La Chlorpromazine : déroulement des recherches qui ont conduit à sa synthèse\* *Complément d'information*

par Raymond PAUL \*\*

Le quarantième anniversaire de la découverte des propriétés neuroleptiques de la chlorpromazine a été marqué par des réunions scientifiques où ont été évoqués les travaux des nombreux médecins qui ont permis de préciser le domaine des applications thérapeutiques de ce produit.

Pour l'Histoire de la Médecine, il n'est certainement pas inutile de rappeler brièvement le cheminement des recherches qui ont abouti finalement à la chlorpromazine.

En 1940 une partie des Services du Siège Social de Rhône-Poulenc était repliée à Saint-Fons et parmi eux le Secrétariat Scientifique, assuré alors par Pierre Koetschet.

Celui-ci, qui était au courant des produits préparés chez E. Fourneau par A.M. Staub et étudiés par D. Bovet comme antagonistes de l'histamine, demanda à deux de ses collègues chimiste Saint-Fons de préparer diverses substances susceptibles d'être plus efficaces que celles étudiées par Bovet.

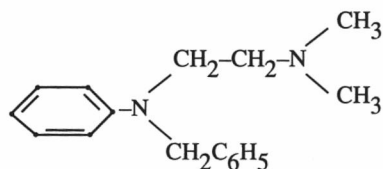
Il demanda aussi au Dr B.N. Halpern (un médecin du Centre de Vitry évacué en zone libre pour des raisons de sécurité) à qui on avait donné un laboratoire de fortune, de s'équiper pour en étudier l'activité.

L'un des nouveaux produits, le 2339 RP, remarquablement actif, fut après essais cliniques dans la région lyonnaise, mis à la disposition du corps médical sous le nom d'**Antergan** : c'était le premier antihistaminique à être utilisé en clinique.

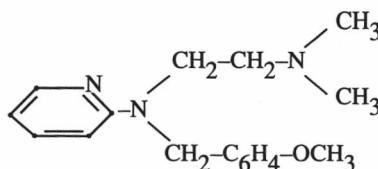
---

\* Fait suite à la communication de J. Postel et E. Farjon : Philippe Decourt (1902-1990) et la découverte des effets psychotropes de la Chlorpromazine (*Hist. Sci. Méd.*, 25, 1991, 97-100).

\*\* Membre correspondant de l'Académie des Sciences, 16 rue G. Guynemer, 78000 Versailles.



Antergan, 2339 RP (1)  
(phenbenzamine) 1942



Néo-Antergan, 2786 RP (2) (3)  
(pyrilamine) 1943

Lors de la suppression de la “zone libre” en 1942, presque tous les services repliés à Saint-Fons revinrent dans la région parisienne. Les recherches sur les antihistaminiques furent transférées à Vitry, Halpern ayant été évacué en Suisse par les soins de la Direction générale.

Très vite apparut le **Néo-Antergan** plus actif et mieux toléré que l’Antergan.

Puis en 1943, Pierre Viaud, devenu directeur des Laboratoires de Vitry, eut l’heureuse idée de faire greffer sur la phénothiazine toute une série de chaînes alcoylaminées.

Les premiers produits furent soumis à de nombreux tests et examinés en tant qu’antihistaminiques possibles. Sur le vu de quelques résultats encourageants, les recherches se poursuivirent et aboutirent très vite au 3277 RP, surclassant nettement l’Antergan et le Néo-Antergan. Il fut exploité par Specia sous le nom de **Phénergan**.

Très rapidement, on s’aperçut que le Phénergan n’était pas seulement un antihistaminique et présentait d’autres activités : spasmolytiques, antithermiques, sédatives et une certaine “activité centrale” originale ... Bref ce produit se révélait un véritable trousseau de clefs permettant d’ouvrir de nombreuses serrures thérapeutiques.

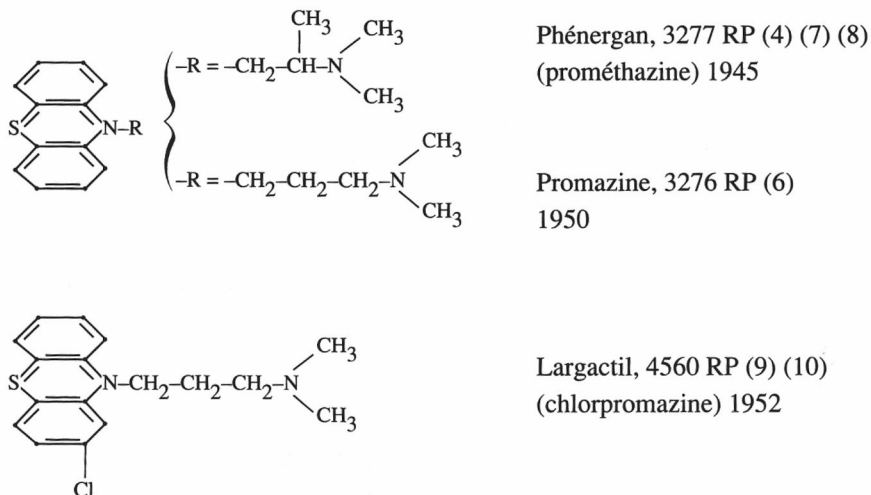
Assurément le Phénergan constituait la meilleure clef pour le secteur antihistaminique mais il n’était pas évident qu’il en fut de même pour les autres activités qui avaient été décelées.

Il fut donc décidé de pousser les recherches en laissant de côté l’activité antihistaminique et en prenant pour objectif ces autres actions.

C’est ainsi que le 3 octobre 1950, P. Koetschet put définir un nouveau programme (4) axant l’examen de divers dérivés de la phénothiazine existant ou à synthétiser sur leur action potentialisatrice de la narcose, de leur pouvoir analgésique et surtout sur les réflexes conditionnés. On retrouvera des éléments sur l’orientation de ces recherches dans une de ses publications ultérieures (5).

Ce programme fut des plus féconds et conduisit à de nombreux médicaments tels que le Lisamol (aminopromazine), le Nozinan (méthotriméprazine), le Migristène (diméthothiazine)...

Il permit également de révéler l’action centrale de la promazine synthétisée antérieurement, peu active comme antihistaminique mais qui se confirma en clinique comme un “tranquillisant majeur”.



Evidemment le plus prestigieux de tous fut un dérivé chloré de cette promazine, la chlorpromazine, le **Largactil**, qui fut le chef de file d'une nouvelle classe de médicaments : les neuroleptiques, parmi lesquels on peut citer les phénothiazines suivantes : Téméntil (prochlorpérazine), Tercian (cyamémazine), Majeptil (thiopropérazine), Piportil (pipotiazine)...

Selon l'expression des professeurs Delay et Deniker, c'était "une nouvelle ère qui s'ouvrait dans le domaine des maladies mentales".

Un très grand nombre de travaux concernant l'activité du Largactil dans la thérapeutique et dont il a été question au début de cette note, ont été résumés dans l'"*Histoire d'une découverte en psychiatrie : 40 ans de chimiothérapie neuroleptique*" (11).

#### REFERENCES

- (1) MOSNIER M. - Brevet français 913 161 (1946)
- (2) HORCLOIS R. - US Patent 2.502.151 (1950).
- (3) BOVET D.- HORCLOIS R. et WALTHERT F. - C.R. Soc. Biol. 138 ; 99 (1944).
- (4) SWAZEY J.- In "Chlorpromazine in Psychiatry, a Study of Therapeutic Innovation" ; MIT Press, Cambridge (Mass.) éditeur ; 1974, p. 82.
- (5) KOETSCHET P. - Intern. Record of Medicine and Gen. Practice Clinics 168 ; 295 (1955).
- (6) CHARPENTIER P.- C.R. Acad. Sci. 225 ; 306 (1947).
- (7) HALPERN B. et DUCROT R. - C.R. Soc. Biol. 140 ; 361 (1946).
- (8) HALPERN B. - Bull. N.Y. Ac. Med. 25 ; 323 (1949).
- (9) CHARPENTIER P., GAILLOT P., JACOB R., GAUDECHON J. et BUISSON P. - C.R. Acad. Sci. 235 ; 59 (1952).
- (10) COURVOISER S., FOURNEL J., DUCROT R., KOLSKY M. et KOETSCHET P. - Arch. Int. Pharmacodyn. 92 ; 305 (1953).
- (11) OLIÉ J.P., GINESTET D., JOLLES G., LOO H.- Histoire d'une découverte en psychiatrie ; 40 ans de chimiothérapie neuroleptique ; Doin Editeur ; Paris 1992.