**Zeitschrift:** Archives des sciences [1948-1980]

**Herausgeber:** Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève

**Band:** 8 (1955)

Heft: 4

**Artikel:** Épilepsie et médication antiépileptique

**Autor:** Radouco-Thomas, C.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-739859

#### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

#### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF: 21.11.2025** 

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

# ÉPILEPSIE ET MÉDICATION ANTIÉPILEPTIQUE \*

# Dr C. RADOUCO-THOMAS

Privat-Docent à la Faculté de Médecine de Genève



TABLE DES MATIÈRES	
	Pages
Liste des symboles	332
Index des tableaux	333
Index des figures	333
Introduction	335
PREMIÈRE PARTIE	
CHAPITRE I. — MÉTHODES D'INVESTIGATION POUR L'ÉTUDE	
EXPÉRIMENTALE DE L'ACTIVITÉ ET DE LA TOXICITÉ DES	
ANTIÉPILEPTIQUES	341
I. Méthodes utilisées pour la mesure de l'activité anti-	
épileptique	342
1. Méthodes utilisées pour la reproduction expéri-	
mentale des épilepsies cliniques	342
A. Epilepsies par excitation médiate du S.N.C.	
(épilepsies réflexes)	342
B. Epilepsies par excitation directe du S.N.C.	343
a) Méthodes de reproduction du grand mal	344
Tests électriques (électrocrise liminale)	344
Formes du courant	344
Durée du passage du courant	345
Voltage et débit	345
Dispositif technique	$\frac{345}{345}$
Electrodes	346
Espèce animale	347
Rythme des stimulations	348
Tests chimiques	350
Crise pentétrazolique	352
Crise acétylcholinique	352
b) Méthodes de reproduction du petit mal	353
c) Méthodes de reproduction des équiva-	
lents psychomoteurs	354
* Que la Société de Physique et d'Histoire naturelle accepte notre reconnaissance d'avoir accueilli ce travail dans son périodique.  Nous adressons nos plus vifs remerciements à M. le Professeur Ed. Fr pour l'appui financier et les conseils qu'il nous a prodigué au cours de ce nous tenons également à exprimer notre profonde reconnaissance a fesseur Monnier, de Genève, et au D' Sorel, de Louvain, pour les cliché qu'ils ont bien voulu mettre à notre disposition.	ommel travail. u Pro-

*	Pages
d) Méthodes de reproduction des épilepsies chroniques	356
2. Méthodes utilisées pour la mesure de l'efficacité des antiépileptiques	357
A. Organisation et déroulement des expériences B. Enregistrement et interprétation des résul-	357
tats	358
tatif	358
b) Le syndrome humoral	361
c) Le syndrome bioélectrique	362
II. Méthodes utilisées pour la mesure de la toxicité	364
III. Méthodes utilisées pour la détermination de la marge	
de sécurité	365
Chapitre II. — Résultats et discussion	366
Contributions des données expérimentales dans la théra-	
peutique symptomatique de l'épilepsie	366
I. Quels rapports y a-t-il entre les crises épileptiformes	
expérimentales et l'épilepsie maladie?	367
A. L'attaque majeure: le grand mal	369
tatif	369
b) Le syndrome humoral	371
c) Le syndrome bioélectrique	372
B. Les attaques mineures	373
a) Le petit mal	373
b) L'épilepsie psychomotrice	375
II. Quels sont les renseignements fournis par l'expéri-	
mentation animale sur l'efficacité et la tolérance des	
antiépileptiques?	375
1. Efficacité des antiépileptiques	376
A. Sur le grand mal	376
a) Antiépileptiques à effet modificateur	377
b) Antiépileptiques à effet suppressif	379
B. Sur le petit mal	383
C. Sur les équivalents psychomoteurs	385
2. Tolérance des antiépileptiques	386
Marge de sécurité	
A. Pour les phénomènes toxiques secondaires. B. Pour la léthalité	388 393
III. Quelle est la valeur des renseignements expérimen-	
taux. Confrontation avec la clinique	394
1. Médication du grand mal	394
2. Médication du petit mal	399
a medication de la forme asvenomatrice	411

ÉPILEPSIE ET MÉDICATION ANTIÉPILEPTIQUE	331
	Pages
IV. Problèmes adjoints	402
1. Métabolisme des antiépileptiques	402
2. Point d'impact des antiépileptiques	404
A. Mécanisme des paroxysmes	404
B. Mécanisme des paroxysmes	407
Action sur le système nerveux	408
Action sur le dispositif endocrinien	409
3. Relation structure/activité-toxicité	409
DEUXIÈME PARTIE*	
DEUXIEME PARIIE	
Chapitre I. — Méthodes pour l'étude du rapport: MÉTABOLISME DE L'ACÉTYLCHOLINE-MÉDICATION ANTIÉPI-	
LEPTIQUE	7
I. Mesurc de l'hydrolyse de l'acétylcholine	7
1. Méthodes biologiques	8
2. Méthodes chimiques	8
A. Méthode manométrique	8
B. Méthode titrimétrique	10
Méthode des indicateurs	10
Méthode électrotitrimétrique	10
C. Méthode électromagnétique de Michel	12
3. Méthodes histochimiques	13
II. Mesure de la synthèse de l'acétylcholine	13
1. Mise en présence de l'enzyme et du substrat	14
Enzyme	14
Milieu	14
Technique	14
2. Dosage de l'acétylcholine	14
	15
Chapitre II. — Résultats et discussion	13
Aspects des relations existant entre la médication anti-	
épileptique et le métabolisme cérébral intermédiaire	
(acétylcholine)	15
I. Rôle de l'acétylcholine dans l'épilepsie	16
II. Mode d'action de l'acétylcholine dans l'action	• •
neuronale normale	18
III. Le métabolisme de l'acétylcholine et médi-	
cation antiépileptique	21
1. Acétylcholinolyse	21
2. Acétylcholinogénèse	28
Conclusions	31
Bibliographie	34
* La présente publication est un extrait du travail d'habilitation privat docent de pharmacologie et thérapeutique de la Faculté de m	comme édecine

de Genève. La deuxième partie paraîtra au début du fasc. 1, vol. 9 (1956). Les difficultés d'impression nous ont obligés à supprimer tout le chapitre des résultats. Seules quelques figures ont été conservées pour illustrer la discussion. Les données in extenso se trouvent dans le travail original que l'auteur tient à la disposition de ceux que cela intéresserait.

#### LISTE DES SYMBOLES

Ach = acétylcholine. AchE= acétylcholinestérase. ACTH = hormone adrénocorticotrope.  $\mathbf{ADP}$ = adénosine diphosphate. AThCh = acétylthiocholine. = adénosine triphosphate. ATPBuThCh = butyrylthiocholine. = choline-acétylase.  $\mathbf{ChAc}$ ChE= cholinestérase. COA = coenzyme A. c/s = cycle/seconde. D<sub>5</sub>, D<sub>50</sub>, D<sub>95</sub> = doses minima, moyenne et maxima. = dose dormitive. = dose effective. DEDFP = diisopropylfluorophosphonate. = dose léthale. DL= desoxycorticostérone (acétate). DOCA = diphénylhydantoïne. Dph = dose toxique.  $\mathbf{DT}$ = erreur standard de la moyenne ES =  $\frac{\sqrt{N}}{s}$ ES G = coefficient de danger. = index 50. I 50 = index thérapeutique.  $\mathbf{I}_t$ = métabolisme cérébral intermédiaire. MCI = milligramme de substance par kilo d'animal mg (mg/kg). = octaméthylpyrophosphoramide. OMPA= liaison phosphate énergétique.  $\sim P$ PARATHION = p-nitrophényldiéthyl-thionophosphate. = phénylacétylurée. Pha = phényléthylacéthylurée. Phéa = phényléthylhexahydropyrimidine 2,4-dione. Pep = antilog. concentration inhibiteur pΙ = coefficient de corrélation. r = écart-type. s = stimulatio n lumineuse intermittente. SLI = diméthylamido-éthoxyphosphoryl cyanide. TABUN = tétraéthyl-pyrophosphate. TEPP = valeur moyenne.

# INDEX DES TABLEAUX

I.		050
тт	rimentale	$\frac{350}{368}$
II. III.		371
IV.		386
V.		393
VI.	[18] 전화 경향 전체 경향 전체 경향 전체 전환 전체 전환 전체 전환 전체 스타이트 프로그램 보고 보고 보고 있다. [18] 전체 프로그램 보고	333
V 1.	choline	29
	Chomie	23
	INDEX DES FIGURES	
1.	Technique de dérivation de l'activité corticale chez le	0.00
•	lapin (d'après Sorel)	363 370
2.	L'électrocrise-seuil en expérimentation (cobaye)	370
3.	Les variations numériques des éléments figurés du sang	372
,	dans la crise pentylène tétrazolique	3/4
4.		374
5.	Mal	3/4
J.	de l'électrocrise-seuil	377
6.	Effet de la Phényléthylhexahydropyrimidine-dione sur les	377
0.	divers composants de l'électrocrise-seuil	378
7.	그 있는 그렇게 많아 그렇게 하는 그릇 맛있는데 하고 있어요. 그렇게 되었다면 하는데	0,0
,.	l'électrocrise-seuil	380
8.	Effet de la Phényléthylacétylurée sur les divers compo-	
	sants de l'électrocrise-seuil	381
9.	Effet des antiépileptiques sur l'hyperglycémie pentylène-	
	tétrazolique	382
9.	b) Les variations numériques des éléments figurés du sang	
	chez l'animal protégé contre la crise pentylènetétrazolique	
	par le Phénobarbital	383
10.	Action de la Phényléthylacétylurée chez le Grand Mal	384
11.	Etude de la marge de sécurité du Phénobarbital	389
<b>12.</b>	Etude de la marge de sécurité de la Diphénylhydantoine	391
13.	Etude de la marge de sécurité de la Phényléthylacétylurée	392
14.	Epilepsie psychomotrice après l'administration de la Phé-	
	nyléthylacétylurée	401
15.	Durée d'action de la Diphénylhydantoïne	403
16.	Schéma des noyaux et de la chaîne active des antiépilep-	
	tiques étudiés	410
17.	Electromicrotitrimètre utilisé pour la mesure de l'activité	10 <b>4</b> 071-

3 <b>34</b>	ÉPILEPSIE ET MÉDICATION ANTIÉPILEPTIQUE	
18.	Vue schématique sur le métabolisme de l'Acétylcholine	20
19.	Effet des antiépileptiques sur l'Acétylcholinestérase du	
	cerveau in vitro	22
20.	Effet de l'administration chronique du Phénobarbital sur	
	les Cholinestérases du plasma, des hématies, du cerveau	25

## INTRODUCTION

Sempre caro mi fu quest'ermo colle
E questa siepe, che da tanta parte
Dell'ultimo orizzonte il guardo esclude
Ma sedendo e mirando, interminati
Spazi di là de quella, e sovrumani
Silenzi, e profondissima quiete
Io nel pensier mi fingo; ove per poco
Il cor non si spaura. E come il vento
Odo stormir tra quaeste piante, io quello
Infinito silenzio a questa voce
Vo comparando: e mi souvien l'eterno
E le morte stagioni, e la presente
E viva, e il suon di lei. Cosi tra quaesta
Immensità s'annegà il pensier mio
E il naufragar m'e dolce in questo mare. \*

(LEOPARDI, L'Infinito. 1819.)

Ce travail est consacré au problème de la médication antiépileptique, vu sous l'optique de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale. Il ne saurait être question d'en présenter tous les aspects; une telle étude ne peut être l'œuvre que de plusieurs équipes spécialisées. Aussi nous limiterons-nous à grouper une série de faits expérimentaux autour de deux idées directrices.

\* J'ai toujours aimé ma colline isolée
Et la haie en créneaux qui, de tant de parts,
Dérobe à mes yeux le dernier horizon.
Pensif, au loin, j'observe, et bientôt mon songe
Au-delà des feuillages et des rameaux
Imagine l'espace illimité,
Un silence inhumain, de mornes torpeurs,
Et l'angoisse rôde en mon âme apeurée.
Si le vent là-haut jase parmi les herbes,
Je compare, ému, le silence infini
A cette voix: j'évoque l'étermité
Les âges révolus, le siècle présent
Et vivant, et sa rumeur. Ainsi se noie
Dans le néant ma grave rêverie;
Et doux m'est le naufrage dans cette immense mer.

La première, d'intérêt immédiat, envisage une réponse, par voie expérimentale, aux nécessités de la clinique.

Quelles sont ces nécessités? Comment et dans quelle mesure peuvent-elles être résolues en expérimentation?

Une revue de la thérapeutique de l'épilepsie nous renseigne qu'actuellement le clinicien peut maîtriser le mal comitial mais qu'il ne possède qu'une médication symptômatique. La maladie épileptique, définie essentiellement par sa chronicité de type récurrentiel et son extrême polymorphisme, exige un traitement suivi et polyvalent.

Les antiépileptiques en usage se caractérisent en général par une activité univoque, entachée très souvent de phénomènes toxiques secondaires. C'est à la thérapeutique expérimentale qu'incombe la lourde tâche d'améliorer sans cesse leur efficacité et leur tolérance. De nombreuses équipes de pharmacologues, celles de Bertrand, Quivy, Hallion [48-50, 408], Bogue et Carrington [54], Brown [70, 71], Everett, Richards, Gibbs [152-155, 433], Goodman, Swinyard et coll. [220-225, 477-481], Frommel et coll. [177-196, 218, 219, 409-425, 509], Harned et coll. [244, 245], Hazard, Cheymol et coll. [90-92, 252-256], Himwich [262, 376], Miller [347, 348], Merrit-Putnam [338-341], Tainter et coll. [482], s'y sont attelées avec succès. Les résultats des vingt dernières années en témoignent.

La majeure partie des recherches présentées dans ce travail a également été orientée vers le but clinique.

Plusieurs étapes ont dû être franchies:

Tout d'abord, reproduire en expérimentation des épilepsies standards, similaires aux formes cliniques;

Evaluer ensuite l'efficacité, la toxicité et la marge de sécurité de nouveaux antiépileptiques de synthèse, par rapport aux produits classiques pris comme étalons;

Valider les résultats expérimentaux par une confrontation avec les données cliniques;

Intégrer, enfin, toutes ces données dans l'ensemble des recherches thérapeutiques sur la médication antiépileptique et essayer de faire le point des connaissances actuelles dans ce domaine: « Fare un bilanco di poco che si sa e di molto che si ignora » [361].

Par quels moyens la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale entendent-elles apporter une contribution aux problèmes posés par la clinique?

Encyclopédique à travers l'antiquité et la Renaissance, le savoir humain s'est compartimenté avec les temps modernes en une série de disciplines à évolution autarchique et quelquefois partiale. Mais le souffle d'un humanisme scientifique se fait de plus en plus sentir et pousse vers une intégration, ou au moins une confrontation des différentes sciences. « L'humanisme scientifique est une protestation contre l'esprit unilatéral et la fixité; l'esprit humain a des aspects multiples et ne peut être régit par une règle unique, quelle qu'elle soit » [270<sup>b</sup>].

Le cas particulier de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale concrétise assez bien cette évolution. Seules, par leurs propres méthodes, elles ne pourraient apporter qu'une contribution limitée au domaine de la biologie. Une coopération constante avec les autres sciences a été indispensable pour nos recherches. Ainsi la reproduction et l'étude expérimentale des attaques épileptiques demandent une liaison étroite avec les progrès de la neurophysiologie et de la neurochimie et une familiarisation continuelle avec les techniques électroniques. De plus, la demande clinique d'une médication toujours améliorée exige la création dans les instituts pharmacologiques d'une batterie chimiothérapique à tir continu; les organiciens sont les «piliers» de ces laboratoires. Enfin, la pharmacodynamie et la thérapeutique expérimentale sont des sciences probabilistes où les systèmes sont reliés par des relations aléatoires. Aussi les techniques biométriques ou plutôt pharmacométriques ont elles été utilisées couramment.

Il nous a été réconfortant de trouver un appui dans les paroles d'un pharmacologue consommé tel que Himwich dans son étude de la médication antiépileptique: «These studies require in addition to a clinician specializing in epilepsy, an electroencephalographer conversant with human pathology, a statistician trained in the field of human diseases and a pharmacologist with a background in biochemistry to advise the organic chemist on the synthesis of new drugs » [262].

Peut-être avons-nous usé dans la présentation des méthodes

et des résultats d'une analyse un peu poussée des faits particuliers mais n'est-il pas vrai « qu'aucun but à longue portée ou à vue d'ensemble ne pourra jamais être réalisé sans le secours des méthodes terre à terre et sans passion, sans la conception systématique de plans, sans une vérification expérimentale rigoureuse » ? [270<sup>b</sup>].

Dans quelle mesure les problèmes posés par la clinique peuvent-ils être résolus d'une façon rationnelle en expérimentation ? Autrement dit, l'étape expérimentale est-elle nécessaire ?

L'utilité de la thérapeutique expérimentale n'est plus à démontrer pour personne et, si beaucoup ne soupçonnent pas ses limites, personne ne songe à les contester. La valeur de ses renseignements est, par contre, assez discutée. Certains cliniciens, se basant uniquement sur les dissemblances inhérentes entre les données obtenues chez l'animal et chez l'homme bannissent toute extrapolation de l'expérimentation en clinique. D'autres, surtout parmi les expérimentateurs, poussent au contraire l'extrapolation analogique jusqu'à s'exposer à voir les faits cliniques leur donner un démenti.

Ce problème, en controverse continuelle, nous n'avons nullement l'ambition de le juger.

Nous voudrions simplement voir si notre étude expérimentale peut fournir quelques éléments positifs au rôle de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale.

La confrontation des données cliniques et expérimentales nous a permis, en effet, de conclure ce qui est valable dans notre cas particulier et de lui attribuer éventuellement une portée plus générale.

Si nous tentons une généralisation des observations recueillies lors de l'étude de la médication antiépileptique, nous pouvons affirmer que le rôle immédiat de la pharmacologie est de:

— trier, par des méthodes adéquates, dans la masse informe des nouvelles synthèses et des produits naturels, des médicaments toujours plus actifs et mieux tolérés. La thérapeutique médicale a fait d'énormes progrès depuis l'utilisation de l'expérimentation comme moyen de prospection;  renseigner sur l'échelle des doses, sur la voie d'administration des produits ainsi que sur les éventuels antagonismes ou synergies.

Naturellement tout ceci n'est qu'à titre indicatif; la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale ne peuvent imposer à la clinique leurs conclusions; cette dernière reste souveraine. Mais il n'empêche que l'étape pharmacologique est indispensable.

Aucun produit ne doit franchir le seuil de la clinique sans un contrôle expérimental préalable. Ce serait une erreur extrêmement grave que d'obvier à cette étape. Ceci ne veut pas dire non plus que la pharmacologie n'est qu'une simple « antichambre de triage », assujettie à la clinique. Par l'étude des mécanismes d'action des médicaments, la pharmacologie et la thérapeutique expérimentale reculent chaque jour les frontières de l'empirisme clinique et permettent de plus en plus l'utilisation d'une thérapeutique rationnelle.

Et ce dernier aspect nous permet de passer au second concept directeur de ce travail. Il n'a pas de finalité immédiate. Il correspond simplement au désir naturel de tout chercheur de comprendre le « pourquoi » et le « comment » du problème étudié.

Sans idée préconçue, nous avons essayé d'aborder le domaine si complexe de la physiopathologie de l'épilepsie et du mode d'action des antiépileptiques, par l'étude des aspects biochimiques de l'activité neuronale.

Dans le vaste ensemble du métabolisme cérébral intermédiaire (M.C.I.), nous nous sommes adressés tout d'abord au métabolisme de l'acétylcholine en vue d'étudier ses éventuelles variations au cours de l'épilepsie et en présence des antiépileptiques.

Dans ce travail, nous envisageons les rapports de la médication antiépileptique avec les phénomènes d'acétylcholinolyse et d'acétylcholinogenèse. Nous nous proposons de compléter ces recherches par l'examen d'autres cycles métaboliques du M.C.I. et particulièrement celui de la « dynamo biologique » ATP = Phosphagène. Ces recherches faciliteront peut-être

l'approche du problème de la thérapie étiologique de l'épilepsie. Sinon, nous leur saurons gré d'avoir conduit nos pas vers les merveilleuses perspectives de la neurochimie et de la neuropharmacologie.

Nous avons exposé les deux idées directrices qui ont animé nos recherches. D'une part un concept utilitaire dont le but est le bien-être du malade, de l'autre la recherche pure, sans finalité immédiate, qui consiste « à exercer son esprit en trouvant sa joie dans cet exercice même » [140b].

Ces deux concepts sont-ils opposés?

Nous ne le pensons pas. Comme médecin, il nous paraîtrait impardonnable d'orienter les recherches de la thérapeutique expérimentale vers un purisme sans lien avec les nécessités cliniques immédiates.

Mais dans l'intérêt du malade lui-même, pour la résolution des problèmes de base de la thérapeutique, le travail doit aussi être « dégagé des contingences immédiates, s'épanouissant dans le calme de la conscience » [140b].

Trouver l'équilibre entre la recherche pure et l'utilitarisme clinique, tel est le grave problème de conscience que se posent de nombreux pharmacologues.

Trop pousser dans le premier sens, c'est se détacher des besoins immédiats du malade, manquer d'une certaine générosité et oublier quelque peu la mission du médecin.

Trop pencher dans le sens utilitaire, c'est accepter que « la Science devienne un acte et la Philosophie une attitude, c'est admettre que rien ne peut être beau s'il n'est aussi utile, que la vérité ne vaut d'être cherchée que dans la mesure où elle peut servir notre bien matériel » [140b].

# PREMIÈRE PARTIE

# ÉPILEPSIE ET MÉDICATION ANTIÉPILEPTIQUE

# Physio-pathologie, Pharmacologie et Thérapeutique.

Nous exposerons tout d'abord les méthodes d'investigation utilisées pour l'étude expérimentale de l'activité et de la toxicité des antiépileptiques. Le second chapitre « résultats et discussion » concerne l'interprétation des données expérimentales et leur contribution dans le domaine de la physio-pathologie et de la thérapeutique de l'épilepsie.

#### CHAPITRE I

# **MÉTHODES**

# Méthodes d'investigation pour l'étude expérimentale de l'activité et de la toxicité des antiépileptiques.

La méthodologie pour l'étude expérimentale des antiépileptiques n'a pas encore trouvé sa voie. Il existe, il est vrai, d'innombrables méthodes, mais cette multiplicité même ne montre-t-elle pas qu'aucune n'est suffisante?

Les techniques ayant pour but l'évaluation expérimentale de l'efficacité des antiépileptiques ont pris une grande extension depuis leur introduction en thérapeutique expérimentale par Merrit-Putnam (1937); mais leur fidélité est loin d'être parfaite. Les méthodes de reproduction du grand mal sont brutales, celles du petit mal se trouvent encore dans une phase de tâtonnement; elles sont pratiquement inexistantes pour la crise psychomotrice.

Nous n'avons pas voulu nous limiter, dans ce chapitre, uniquement à l'examen des techniques que nous avons utilisées. Il nous a semblé plus judicieux de présenter une revue critique et historique des méthodes employées en expérimentation. Nous signalerons au passage celles que nous avons adoptées dans notre travail.

Nous examinerons successivement les méthodes utilisées pour

- I. La mesure de l'activité des antiépileptiques;
- II. La mesure de leur toxicité;
- III. La détermination de leur marge de sécurité.

# I. MÉTHODES UTILISÉES POUR LA MESURE DE L'ACTIVITÉ DES ANTIÉPILEPTIQUES

L'évaluation du pouvoir antiépileptique des différents produits demande la mise au point de deux séries de méthodes:

- 1. Les premières se proposent la reproduction chez l'animal des différentes épilepsies cliniques;
- 2. Les secondes ont pour but la mesure de l'efficacité des antiépileptiques sur ces épilepsies expérimentales.
  - 1. MÉTHODES UTILISÉES POUR LA REPRODUCTION CHEZ L'ANIMAL DES DIFFÉRENTES ÉPILEPSIES CLINIQUES.

Quelle que soit la méthode utilisée, l'immense majorité des crises épileptiformes obtenues en expérimentation sont des formes aiguës.

# A. Epilepsies par excitation médiate du S.N.C.

Divers paroxysmes épileptiques ont pu être déclanchés par voie réflexe. La stimulation des récepteurs sensitivo-sensoriels est à l'origine de ces crises. Comme le remarque Gastaut, « les différentes formes d'énergie recueillies à la périphérie sont transformées en une énergie mieux adaptée à la stimulation cérébrale et moins nocive à son égard: l'influx nerveux » [198].

Les méthodes de stimulation médiate sont définies par les récepteurs sensitivo-sensoriels:

La stimulation des récepteurs sensitifs peut être suivie d'effets convulsogènes: citons l'épilepsie expérimentale classique de Brown-Séquard [287, 378, 379, 380, 381] déclanchée chez le cobaye par section du sciatique et celle d'Amantea par excitation de la zone réflexogène cutanée après strychninisation de l'aire corticale motrice [10].

La stimulation des récepteurs gustatifs et olfactifs engendre des épilepsies réelles, mais difficilement maniables.

Morin, Lindsley et coll. [321, 354] reproduisent par des stimulations accoustiques des crises audiogènes similaires à l'électrocrise.

Enfin, des méthodes de stimulation *photique* sous forme de stimulations lumineuses intermittentes (stroboscope) ont permis à Gastaut [198] et Grey-Walter [514] de reproduire les différentes formes d'épilepsie.

Cette dernière méthode, seule ou en conjugaison avec un facteur chimique, prend beaucoup d'ampleur comme méthode d'activation, en clinique et en expérimentation.

Parmi ces épilepsies réflexes, une place spéciale doit être accordée à l'épilepsie de Clément [96] consécutive à l'excitation des récepteurs sensoriels après stychninisation des aires réceptrices corticales correspondantes.

Bien que s'étendant de l'épilepsie myoclonique à l'accès majeur paroxystico-comateux, les épilepsies réflexes font encore partie du domaine de la neurophysiologie.

Des recherches pharmacologiques ont été effectuées occasionnellement sur l'épilepsie de Brown-Séquard par Pagniez [378, 379, 380, 381] et sur celle de Clementi par la Grutta [236] et Mantegazzini [325b).

### B. Epilepsies par excitation directe du S.N.C.

Dans cette catégorie, le stimulus déclencheur agit directement sur le S.N.C.; aucun relai physiologique ne s'interpose entre les stimuli et les structures, responsables de la décharge épileptique.

Nous présentons successivement les méthodes employées pour la reproduction des principaux paroxysmes: le grand mal, le petit mal et l'épilepsie psychomotrice. Nous dirons ensuite quelques mots sur les épilepsies chroniques réalisées en expérimentation animale.

# a) Méthodes de reproduction du grand mal.

Différentes techniques d'excitation ont été adoptées: récemment Jasper et Hunter [270, 277] ont réussi à produire le grand mal chez le chat par des stimuli focalisés. En effet, de fortes excitations électriques effectuées au niveau du nucleus centralis médialis déclenchent la crise paroxystico-comateuse. Nous espérons que, dans un proche avenir, ces méthodes neurophysiologiques trouveront leur place dans la pratique pharmacologique courante.

Actuellement, la plupart des pharmacologues [7, 26, 48, 70, 91, 92, 94, 190, 191, 193, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 293, 338, 339, 408, 413, 417, 470, 478, 479, 482, 495, 498, 499] utilisent et enrichissent continuellement les méthodes où la reproduction du grand mal est effectuée par une excitation non sélective de l'ensemble des structures du S.N.C. Cette excitation généralisée est obtenue par des méthodes électriques et chimiques.

#### TESTS ÉLECTRIQUES

La méthode électrique nous a servi de base pour l'étude de l'épilepsie expérimentale et des anticonvulsivants.

Nous l'avons préférée aux méthodes chimiques car la stimulation électrique a la constance des phénomènes physiques sans avoir d'effet métabolique primaire. De plus, elle peut être contrôlée plus facilement pour obtenir, à volonté, des crises liminales, infraliminales et supraliminales. Nous l'étudierons donc plus en détail.

#### Formes du courant.

Les formes du courant les plus utilisées sont les courants unipolaires et les courants alternatifs.

Les courants unipolaires. — Arieff [13], Friedman et Wilcox [176], Leduc [301, 302, 303], Liberson [314], Merrit [339, 341] et Roucayrol

[443], Ziemmer et Dimmier [533] ont utilisé les courants rectangulaires pour déclencher l'électrocrise et l'électronarcose chez l'animal.

Les courants alternatifs fournis par le secteur sont généralement les plus employés [7, 26, 91, 94, 293, 339, 341, 470, 482, 498].

Nous avons utilisé le courant alternatif du secteur de 125 volts et de 50 périodes.

### Durée du passage du courant.

Excepté Koselka et coll. [293, 294], Spiegel [470], Alles et coll. [7], qui ont utilisé des durées de stimulation variables, l'ensemble des auteurs ont adopté un temps de passage constant.

Temps de passage long: Chu et Driver [94], Merrit et Putnam [339, 341], ont choisi un temps de passage de 10 secondes, Tainter et coll. [482] de 15 secondes. Il faut toutefois signaler que les temps de passage très longs sont incapables de produire la crise convulsive complète. Pour que l'énergie électrique soit efficace, elle doit être fournie dans un temps limité.

Temps de passage court: Les durées trop courtes (quelques centièmes de seconde) par contre, demandent une forte augmentation du voltage et de l'intensité qui peut être nocive pour les cellules nerveuses. En outre, on peut tomber sur le point d'intersection de la sinusoïde avec l'abscisse, d'où une cause de « raté » [299].

Temps de passage intermédiaire: Il est donc préférable de travailler avec des temps de passage de durée intermédiaire, soit de l'ordre de 0,1 à 1 seconde. L'équipe Goodmann, Swinyard, Toman [479, 498] a choisi 0,2 seconde, Barany et Stein-Jensen [25, 26] 0,2 à 1 seconde, Cheymol [91] et Liberson [314] 0,5 seconde.

Pour toutes nos recherches, nous avons utilisé une durée constante de 0,4 seconde.

## Voltage et débit.

Le voltage et le débit sont fonctions de la résistance du circuit (RI = V). Grâce à un système d'électrodes que nous décrirons plus loin, nous avons réussi à obtenir une résistance d'une très grande constance, surtout si nous nous plaçons à ce point de vue par rapport aux autres expérimentateurs.

Nous avons choisi le voltage comme paramètre variable qui définit le seuil épileptogène. Les équipes américaines de Chu et Driver [94], de Merrit et Putmann [339, 341], de Tainter et coll. [482] et de Toman, Swinyard et Goodman [498], expriment le seuil par l'intensité du courant.

#### Dispositif technique.

Pour déclencher la crise convulsive, il faut envoyer à travers la boîte crânienne de l'animal une certaine quantité d'énergie électrique. En principe, un simple transformateur-dévolteur avec un potentiomètre et un voltmètre-contrôle en connexion avec un chronointerrupteur devrait suffire.

α. D'innombrables appareils ont été construits. La plupart d'entre eux sont destinés à la clinique et sont utilisés, en général,

pour le déclenchement d'un superélectrochoc. Delmas-Marsalet [125, 126, 127, 128, 130] distinguent deux groupes d'appareils:

Appareils empiriques: Les courants efficaces sont déterminés par tâtonnement. Le surdosage est la règle; et les variations de la résistance de la boîte crânienne atteignent plusieurs centaines d'ohms. On distingue:

- les appareils dans lesquels le calcul de la résistance crânienne est éliminé, tels ceux de Holzer [267], Sogliani [465], Yasukoti-Musake [531]. Le temps de passage du courant est long de plusieurs secondes avec les deux premiers appareils;
- les appareils dont la résistance est annihilée: le montage de Patzold [384] et celui de Tainter [482]. Ces auteurs ont introduit dans le circuit une résistance fixe, respectivement de 4000 et 10.000 ohms. Les variations de la résistance céphalique (quelques centaines d'ohms) sont ainsi rendues négligeables (moins de 10%), mais le survoltage peut être nocif pour les cellules nerveuses [127].

Appareils non empiriques: Des expérimentateurs ont essayé, avec des résultats douteux, de prévoir la résistance crânienne, en la déterminant sous bas voltage (2 volts). Ils déduisent grossièrement les valeurs de la résistance pendant le choc grâce à un rapport établi par Holzer [267].

Parmi les appareils de ce groupe, nous citons l'appareil de Cerletti-Bini [51, 80, 81] que nous avons utilisé, transformé, pour nos expériences.

Les « sismothères » de Lapipe et Rondepierre [299] sont basés sur la notion de wattage.

A côté de cette série d'appareils qui utilisent tous le courant alternatif, nous citons encore:

Les appareils à courant redressé de type « continu-pulsé », mis au point par Delmas-Marsalet [125, 128] et qui permettraient d'obtenir à volonté et avec sécurité la crise-type, l'infra- ou la supercrise. Cette méthode a été critiquée comme antibiologique, mais l'auteur, se basant sur ses propres expériences et sur les expériences de Welsh [523], affirme que les effets nocifs du courant continu sont comparables à ceux de l'alternatif.

Les appareils à stimuli rectangulaires sont rentrés dans la pratique courante de l'électrochoc à la suite de travaux effectués par Delay [124], Djourno [137], Friedman et Wilcox [176], Liberson [314] et Roucayrol [443].

β. Les électrodes représentent un des éléments les plus importants du dispositif technique; c'est d'elles que dépend la constance de la résistance crânienne.

Suivant leur localisation, leur confection et leur mode d'application, on distingue plusieurs catégories d'électrodes.

Les électrodes de type conjonctival ont été introduites par Schliffen (1922). En 1935, Spiegel [470] perfectionne cette méthode. Elle est actuellement utilisée systématiquement par plusieurs équipes de chercheurs américains. Barany et Stein-Jensen [26] utilisent des électrodes fixées dans le conduit auditif. Alles et coll. [7], Arieff [13],

Kozelka [293] et Liberson [314] appliquent des électrodes temporales cutanées.

Quant aux électrodes de type bucco-occipital, c'est Batelli [35] qui les a proposées pour la première fois en 1903: elles consistent en une petite tige métallique placée dans la bouche ou la narine et en une épingle enfoncée sous la peau de la nuque.

Krasnagorski construit, en 1935, également un système buccooccipital qui a été ensuite utilisé dans toutes les recherches de Merrit et Putnam [339, 341]. Il se compose d'une plaque métallique occipitale et un solide mors métallique placé dans la bouche de l'animal. Les deux électrodes sont maintenues en place par une simple ficelle.

Tainter [482] utilise chez le lapin une électrode buccale formée par un mors de fer et pourvue d'une série de disques latéraux. Dans la région interauriculaire est placé un disque métallique recouvrant une éponge de caoutchouc imbibée de sérum physiologique. Le même emplacement bucco-occipital a été utilisé par Y. Bertrand [48] et par Chu et Driver [94] pour le lapin, tandis que pour le rat ces derniers utilisent de simples clems fixés sur les oreilles.

On remarque la polyvalence de la topographie des électrodes, chez l'animal: emplacement conjonctival, bucco-occipital, temporal, auriculaire, etc. Quant au mode d'application, il peut être cutané, percutané, muqueux ou mixte.

Chez l'homme, ce sont des électrodes cutanées placées à la région fronto-temporale qui sont utilisées.

Les diverses variétés d'électrodes décrites posent une série de problèmes, les uns se rapportant à leur instabilité, les autres à leurs emplacements.

Ainsi les électrodes cutanées demandent un bon contact « électrode-peau » et une pression constante. Pour l'obtenir, une série de dispositifs plus ou moins compliqués (pâtes adhésives, etc.) ont été utilisés mais sans donner entière satisfaction. Le mouillage des coussins complique la technique car on a le double risque, soit de ne pas mouiller assez et d'avoir une électrode sèche, soit de mouiller trop et de faire ruisseler la solution de NaCl et donner ainsi naissance à des courants de dérivation. Même avec un système idéal d'électrodes cutanées (adhérence peau-électrode parfaite), il faudra utiliser des quantités d'électricité assez élevées. En effet, selon les mesures faites par Holzer [267] avec des courants de haute fréquence, la peau est un des tissus caractérisés par une forte résistance (~ 10.000 ohms).

Le système d'électrodes conjonctivales, quoique de confection et d'utilisation assez rapide, permettant des circuits uniformes à travers l'encéphale, nous a paru moins stable. En outre, il élimine de l'observation la région oculaire qui nous a donné des renseignements de premier ordre du point de vue neuro-végétatif.

#### Espèce animale.

Chu et Driver [94], Delay [124], Toman, Swinyard, Merkin et Goodman [498] ont employé le rat et la souris.

Alles et coll. [7], Arieff [13], Barany et Stein-Jensen [25, 26], Chu et Driver [94], Spiegel [470], Tainter [482], Toman [498] ont

effectué leurs expériences sur le lapin (race albinos et de préférence sur le mâle).

Kozelka et coll. [293], Merrit et Putnam [339] se sont adressés au chat.

Nous avons choisi le *cobaye* comme animal de choix. Cet animal a été rarement utilisé. Liberson [314] cependant le mentionne dans ses travaux, lors de ses expériences avec les ondes unidirectionnelles.

Les raisons qui nous l'ont fait préférer sont multiples. Cet animal est très maniable, répond d'une façon constante et peut être utilisé en grande série. Nous avons éliminé les femelles pour ne garder que les mâles, plus réguliers dans leurs réponses. Nous avons standardisé leurs conditions de vie [317, 318, 319, 320] pour éliminer toute influence étrangère capable de modifier leur comportement physiologique (encombrement, nourriture, température).

#### Le rythme des stimulations.

Barany et Stein-Jensen [25], Bertrand et coll. [48] ont montré que des stimulations successives entraînent une élévation du seuil épileptogène chez l'animal. Alles et coll. [7], Liberson [314] utilisent des intervalles séparateurs de 15 à 40 minutes. Spiegel [470], Tainter [482] et Toman [498] limitent le temps séparateur à 5 minutes.

Pour nos expériences, nous avons gardé un intervalle de temps de 5 minutes quand il s'agissait d'une excitation infraliminaire. Nous mettions nos animaux au repos pendant 8 à 24 heures quand l'excitation électrique entraînait la crise complète ou la supercrise.

Le dispositif technique que nous avons utilisé est le suivant: l'animal, par ses électrodes, est mis en série avec le générateur et un oscillographe cathodique couplé à un inverseur électronique.

Le générateur est un appareil type Bini, transformé et modifié pour nos besoins expérimentaux. Il comporte deux circuits indépendants. Un circuit de barrage est utilisé pour déterminer la résistance de la boîte crânienne de l'animal: le courant est de bas voltage (2 volts) et de faible intensité (0,1-2 mA). Le circuit d'utilisation comprend un transformateur qui fournit un courant alternatif dont le voltage peut être varié de 0-250 volts, avec un débit de 0-600 mA.

Instruments de mesure. — Un chrono-interrupteur permet d'envoyer dans le circuit un courant pendant 0,1-0,5 secondes.

Les valeurs du voltage et de l'intensité peuvent être mesurées grâce à un voltmètre à triple échelle (25 v, 100 v, 250 v), mis en dérivation, et un milliampèremètre (0 à 600 mA) placé en série sur le secondaire du transformateur de notre générateur. Ces mensurations ne sont pas suffisamment précises (le milliampèremètre se comporte comme un appareil balistique). Aussi avons-nous intercalé dans l'installation un oscillographe cathodique d'inertie quasi-nulle.

Pour la lecture de l'intensité, on introduit une résistance ohmique dont la valeur est négligeable par rapport à celle de la résistance du circuit. La présence de l'inverseur électronique nous permet de mesurer simultanément les valeurs de l'intensité et du voltage du courant [413, 532].

Le système d'électrodes que nous avons construit est basé sur le mode d'application bucco-occipital.

L'électrode buccale consiste en une plaque de maillechort de surface proportionnelle à la grandeur de la bouche de l'animal. Elle est soudée à un fil isolant semi-rigide qui se moule sur la mâchoire de l'animal.

L'électrode occipitale consiste en un simple fil métallique également en maillechort, passé en séton à travers les tissus de l'occiput, au ras de l'os.

Les deux électrodes sont reliées à des fiches femelles, derrière l'occiput, et peuvent être ainsi facilement mises en série, avec les bornes du générateur.

Ces électrodes transcutanéo-muqueuses permettent d'obvier aux difficultés posées par l'utilisation des électrodes cutanées. Elles sont en outre faciles à confectionner, d'application rapide (la mise en place demande environ cinq minutes pour une série de huit animaux) et de grande stabilité (une fois en place les électrodes restent fixées quelles que soient les réactions de défense de l'animal).

En résumé, à l'aide d'un dispositif relativement simple et d'électrodes de type bucco-occipital, nous avons pu mesurer avec précision les éléments du courant et déduire la résistance céphalique en vue de reproduire systématiquement l'électrocrise chez l'animal.

Dans le tableau I, nous avons rassemblé les valeurs caractérisant la répartition des variables biophysiques: moyenne et déviation standard.

Tableau I.

Variables biophysiques dans l'épilepsic électrique expérimentale.

	Moyenne	$\frac{\text{E.s.}}{\text{de } x}$	Variances		
Variable			Inter	Intra	P
Voltage (V) Intensité (mA) Résistance ( $\omega$ )	13,28 56,08 236	0,67 5.59 20,88	0,72 41,67 621,2	0 8,30 170,16	< 1% < 1% < 1%

Après avoir exposé les conditions expérimentales, nous indiquons brièvement la méthode à suivre pour l'obtention, chez le cobaye, d'une épilepsie grand mal standard (électrocrise liminale).

Le seuil épileptique, défini par le voltage, doit être déterminé par la méthode de tâtonnement; il ne peut être déduit d'aucune relation mathématique. Mais une fois ce seuil stable, les électrodes transcutanéo-muqueuses permettent d'obtenir des variables biophysiques et biologiques très constantes.

Les étapes à suivre:

détermination de la zone épileptogène,

détermination du seuil épileptogène,

contrôle de la constance du seuil,

ont été décrites en détail dans des travaux antérieurs [175, 413, 419, 423].

#### TESTS CHIMIQUES

D'une façon générale, toutes les drogues administrées à dose léthale entraînent l'apparition d'un syndrome comato-convulsivo-végétatif. Mais une catégorie de substances se montre déjà en superposologie, convulsivogène.

Les premières recherches concernant l'épilepsie chimique débutent par l'étude des convulsions dues à la picrotoxine et à l'essence d'absinthe [448]. La strychnine, l'insuline, la nicotine, le pentétrazol, la nicéthamide, la bulbocapnine, l'histamine, l'acétylcholine, certains succédanés synthétiques de la cocaïne et de la morphine, la créatine, etc. déclenchent également des

crises épileptiformes [31, 32, 33, 92, 161, 179, 181, 182, 184, 185, 190, 218, 449]. Récemment le fluoroacétate [88, 89] et les anticholinestérasiques (Physostigmine, Parathion, Tabun, Tepp, Ompa, Dfp) ont été utilisés comme convulsivants <sup>1</sup> [203, 251, 259b, 262, 266, 332].

Parmi ces diverses substances, trois ont trouvé une large utilisation comme convulsivogènes. Ce sont le pentétrazol, l'insuline et l'acétylcholine.

Le pentétrazol, introduit dans la thérapie psychiatrique par Van Meduna [335, 336], fit l'objet de très intéressants travaux expérimentaux de Guttierez-Norriega sur le chat [238], Asuad sur le lapin [19] et Goodman et coll. sur le rat et la souris [479, 498]. Nous ne nous attardons pas sur la méthode de Sakel [449] car, d'une part, elle n'est pas utilisée comme test pour mesurer l'activité des antiépileptiques, d'autre part, elle pose des problèmes (métabolisme énergétique de l'activité neuronale) qui sortent des limites que nous nous sommes tracées dans ce travail.

Le choc acétylcholinique a été utilisé sporadiquement en clinique neurologique par Dameshek [108], Loman [322] et Meyerson [342b) dans la démence précoce, à raison de 30 mg de mécholyl par voie sous-cutanée. Tomasson, dans les cas de psychoses maniaco-dépressives, emploie 0,20 mg d'acétylcholine par voie intramusculaire. Mais c'est à Fiamberti [161] que revient le mérite d'avoir, en 1937 (après une série de recherches effectuées sur des animaux) introduit d'une façon systématique le stress acétylcholinique dans la thérapie psychiatrique. Des doses moyennes de 60 mg d'acétylcholine sont injectées par voie intraveineuse. Une série de travaux expérimentaux et surtout cliniques ont été effectués par la suite par Arnone et Rabboni [15], Bertaglia [47], Borgarello [58], Calabro [77], Ceballes [79], Colombati et Bovolini [99], Forster et Carter [171], Hyde, Beckett et Gellhorn [271], Padovani [377],

¹ Les variations de la concentration des gaz dans le sang peuvent également entraîner des crises convulsives. Ainsi l'hyperoxie par inhalation d'oxygène sous haute pression (au-dessus d'une atmosphère) et l'hypoxie ou l'anoxie (inhalation d'azote) sont épileptogènes. De même, l'hypercapnie peut agir soit directement, soit surtout par les modifications du pH et de la circulation cérébrale.

Rossi [442], Stefanacci et Sani [475], qui ont étudié les relations entre l'acétylcholine et les états convulsivants.

Pour notre étude expérimentale, nous avons retenu le pentétrazol parce qu'il provoque une forme d'épilepsie très proche du grand mal humain tout en possédant une marge de sécurité suffisante et l'acétylcholine pour certains problèmes physiopathologiques de l'épilepsie qu'elle soulève.

Nous décrirons donc les méthodes utilisées pour la reproduction de

la crise pentétrazolique la crise acétylcholinique.

Crise pentylènetétrazolique.

Le choix de l'animal. — Nous avons effectué nos expériences sur le lapin. Nous l'avons préféré à la souris et au cobaye [179] à cause du tableau séméiologique plus complet de cet animal et de sa plus grande marge de sécurité vis-à-vis de ce produit. Quant aux chats et aux chiens, ils peuvent souvent devenir agressifs, surtout si l'on utilise des doses sous-liminales. Les lapins dits « lièvres » sont ceux que nous avons retenus parce que plus constants dans leurs réponses que d'autres races (fauves de Bourgogne, lapins blancs et lapins gris communs).

Voie d'administration et dose. — Les injections se firent par voie intraveineuse (10 secondes).

Le rythme d'administration est de 24 heures pour les doses faibles de cardiazol alors que, pour les fortes doses, il faut espacer ce temps à 72 heures pour obtenir une bonne récupération.

La dose injectée pour l'obtention de la crise seuil est de 25 mg.

Crise acétylcholinique.

Pour la reproduction de l'état épileptiforme acétylcholinique, nous avons employé la méthode des aérosols utilisée par Frommel et coll. [181, 182, 184, 185] et Halpern [240] pour la reproduction du bronchospasme expérimental. Cette technique, très simple, consiste à mettre l'animal sous cloche et à le soumettre au spray acétylcholinique.

Le dispositif expérimental consiste essentiellement en une bombe à air comprimé, un diffuseur à parasol et une cloche de verre. L'animal, enfermé dans la cloche, est soumis au spray acétylcholinique (acétylcholine 1%, stabilisé par l'acide acétique à pH 4,2).

L'animal de choix est le cobaye. On travaille en général sur des animaux sélectionnés (déclarés sensibles et utilisables pour l'épreuve pharmacodynamique s'ils «chutent» dans les trois premières minutes). L'animal, immédiatement après la chute, est retiré de la cloche. On assiste alors à l'apparition d'un syndrome cholinergique doublé d'un état comato-convulsivant.

# b) Méthodes de reproduction du petit mal.

L'étude expérimentale de l'action des substances antiépileptiques dans le petit mal est beaucoup moins riche en données que celle de l'épilepsie du grand mal.

Ce fait est dû à la reproduction moins aisée en expérimentation animale du tableau phénoménologique du petit mal. L'étude physiologique et, plus encore, l'analyse pharmacologique sont de très récente date.

Mac Culloch [107], Dempsey-Morison [133] et Forbes et Morison [168] ont mis en évidence le rôle de contrôle du système intralaminaire, des fibres cortico-thalamiques et thalamocorticales sur le rythme normal de l'écorce.

Ces travaux et une série d'observations cliniques amènent Droogleever-Fortuyn et Jasper [275, 276] à supposer l'existence pour la décharge pointe-onde, d'un « pace-maker » sous-cortical. En effet, de faibles excitations des lamina médullaris médialis font apparaître dans les dérivations corticales, chez le chat, des décharges pointes-ondes bilatérales au rythme de 3,5 c/s. D'après Jasper et Hunter [277], les modifications EEG peuvent s'accompagner chez les animaux d'absences typiques. Des excitations plus fortes entraîneraient une forme mixte de grand mal et de petit mal, caractérisée par de fortes convulsions généralisées.

Monnier, Laue et Petsche enregistrent l'EEG chez le lapin lors de la stimulation du système intralaminaire du thalamus

[350, 351, 393]. Les dérivations corticales montrent, comme dans les expériences de Jasper-Droogleever [276] les caractéristiques bioélectriques et phénoménologiques du petit mal.

L'administration de faibles doses de pentétrazol par voie intraveineuse a permis à Ziskind [534, 535] d'enregistrer, sur le cortex du lapin, une disrythmie de type petit mal. Les doses utilisées par Ziskind représentent environ la moitié ou le tiers des doses convulsivantes.

Nous avons nous-mêmes utilisé avec succès la méthode de Ziskind mais avec des doses bien plus faibles (environ 5 mg i.v.). Le paroxysme épileptique obtenu se caractérise par des complexes pointes-ondes, des myoclonies des masseters et des pattes antérieures et quelques phénomènes neurovégétatifs.

Par administration intraveineuse et intracrâniale de fluoroacétate (0,05 mg), Chenoweth [88] et Ward [518] ont enregistré une disrythmie cérébrale de type petit mal. De fortes doses (1 mg) peuvent reproduire le grand mal.

# c) Méthodes de reproduction de l'épilepsie psychomotrice.

L'épilepsie psychomotrice est nettement individualisée par sa topographie, son tableau clinique et son aspect EEG particulier. Du point de vue thérapeutique, peu d'antiépileptiques actuels se sont avérés actifs; aussi les pharmacologues ont-ils essayé de créer des tests permettant leur sélection.

Une série de névroses ont été reproduites en expérimentation animale.

Névroses expérimentales à réflexe conditionnel.

Comme le remarque aussi Cheymol [91], la création d'un conflit d'interprétation entraîne chez les divers animaux étudiés: chien, chat, mouton, porc, des névroses variées.

Pavlov réussit à produire chez le chien un état d'agitation et d'anxiété par des signaux optiques [385].

De même Masserman [329] provoque chez le chat un type de névrose expérimentale. L'animal est isolé dans une cage et reçoit sa nourriture au moment d'un signal sonore. Après plusieurs jours, un jet d'eau remplace la nourriture. La difficulté de choisir entre la faim et la peur produit chez l'animal une

forte névrose caractérisée par des phénomènes tels que: catalepsie, tremblements, anxiété, qui sont suivis de cachexie si l'expérience continue.

Dans aucun de ces travaux, le tableau phénoménologique n'a été complété par l'examen EEG et aucune recherche pharmacologique, à notre connaissance, n'a été tentée dans ce domaine.

Equivalents psychomoteurs par stimuli infraliminaires.

Tout stimulus, physique ou chimique, administré à faible dose semble pouvoir, en expérimentation, engendrer des équivalents psychomoteurs.

Des substances chimiques, telles que la coramine et la benzédrine, peuvent créer, chez les animaux, un état d'agitation, d'inquiétude.

Frommel et coll. [179, 218], utilisant la technique du motographe, ont réussi à reproduire systématiquement l'inscription de cet état psychomoteur; ce test s'est avéré fructueux et nous l'avons utilisé pour la mesure de l'efficacité des antiépileptiques.

L'appareil, très simple, consiste en un support fixe auquel sont suspendus, par des ressorts, quatre paniers dans lesquels sont placés des cobayes tarés. Les mouvements des animaux s'inscrivent automatiquement, grâce à une transmission du type mécanique, sur un tambour à lente rotation.

La coramine et la benzédrine ont été administrées par voie sous-cutanée aux doses respectives de 150 et 0,75 mg.

Parmi les méthodes physiques, nous citons les méthodes accoustiques et électriques.

Morin et coll. [354] entraînent chez les rats l'apparition d'infra-crises de type psychomoteur en utilisant des sons de fréquence moyenne de 10.000 p/sec. L'animal, inquiet au début, part en une course folle qui se prolonge quelques dizaines de secondes, pour s'achever dans un état de stupeur.

Enfin Toman [492] affirme avoir reproduit chez la souris, au moyen de courants rectangulaires de basse fréquence (6 c/s) appliqués sur la cornée, un « psychomotor seizure test » ayant les caractères phénoménologiques et électroencéphalographiques de l'épilepsie humaine psychomotrice.

Cette épreuve est assez couramment utilisée pour l'évaluation des antiépileptiques; mais nous faisons des réserves que nous mentionnerons dans la discussion.

# d) Méthodes de reproduction des épilepsies chroniques.

Nombreuses ont été les tentatives pour reproduire en expérimentation l'épilepsie chronique. Mais les résultats n'ont pas été très encourageants.

Citons l'épilepsie réflexe de Brown-Séquard qui transforme le cobaye en un « convulsionnaire en puissance dont les paroxysmes peuvent être déclenchés par des causes exceptionnelles » [91].

L'utilisation d'agents physiques tels que la thermo-coagulation et la réfrigération du cortex [373, 375] peut être suivie de l'apparition d'épilepsies chroniques, comme le remarque Penfield [391]; mais elle est loin d'être systématique.

L'épilepsie chronique a obtenu droit de cité dans l'expérimentation grâce aux travaux de Kopeloff et coll. [289, 290, 291] suivis de ceux de Pope et coll. [396] et Ward et coll. [519].

En 1942, Kopeloff, Barrera et Kopeloff [289] ont obtenu fortuitement chez les primates une épilepsie durable et récurrentielle.

La méthode consiste dans l'application au niveau du cortex moteur d'une mixture d'alumine, « alumina cream » (suspension colloïdale d'alun et d'hydrate d'ammonium). On assiste après plusieurs mois à l'apparition d'un foyer épileptogène cortical de type récurrentiel présentant le tableau phénoménologique d'une crise focale corticale humaine et ayant une nette tendance à la généralisation.

Penfield et Jasper ont remarqué des similitudes entre la forme clinique et expérimentale intéressant non seulement le foyer primaire, mais encore le processus d'extension dans l'hémisphère ipsi et contro-latérale [391].

Pope, Morris, Jasper, Elliot et Penfield [396] ont décrit en détail les modifications de l'électrocorticogramme au niveau du foyer primaire.

Comme chez l'homme, Penfield [391] a constaté que l'excision du foyer primaire ou la section du corps calleux ne sup-

priment pas l'activité des foyers secondaires qui continuent à « flamber » pendant des mois. Récemment, Kopeloff, Whittier, Pacella et Kopeloff [291] ont obtenu des crises majeures par injection subcorticale de mixture d'alumine.

En résumé, l'étude critique des méthodes épileptogènes dans la thérapeutique expérimentale montre que, parmi les différentes formes d'épilepsies, c'est surtout la forme type grand mal qui peut être reproduite avec aisance et régularité.

C'est pourquoi nous l'avons utilisée comme principal élément de référence pour la mesure de l'efficacité des antiépileptiques. Quelques contrôles ont été faits sur le petit mal et sur la forme psychomotrice. Nous n'avons pas examiné l'action des divers produits sur l'épilepsie réflexe.

# 2. MÉTHODES UTILISÉES POUR LA MESURE DE L'EFFICACITÉ DES ANTIÉPILEPTIQUES.

# A. Organisation et déroulement des expériences.

Les médicaments dont nous avons étudié l'action antiépileptique sont les suivants: le phénobarbital (Phb), la diphénylhydantoïne (Dph), la phénacétylurée (Pha), la phényléthylacétylurée (Phéa), la phénylétylhexahydropyrimidine dione (Pep).

Certains de nos produits étant peu solubles, nous les avons tous administrés *per os*, la voie orale étant d'ailleurs celle de la clinique.

L'administration a été effectuée à des doses croissantes (1 à 50 mg pour le Phb, 1 à 200 mg pour la Dph, la Pha et la Phéa et 1 à 500 mg pour la Pep) depuis la dose présentant une action minima sur la crise jusqu'à celle entraînant sa suppression totale.

Les doses sont toujours exprimées en milligrammes par kilo d'animal (mg). L'effet de chaque dose a été examiné sur des lots de 5 à 10 animaux.

Afin de connaître *l'heure* à laquelle chaque médicament agit au maximum et celle où son effet est quasi disparu, nous avons effectué les contrôles 1, 3, 4, 5, 8 et 24 heures après l'administration des substances.

Dans certains cas, des touches complémentaires ont été faites après 48 et 72 heures.

Les divers médicaments ont été testés sur le grand mal expérimental obtenu par voie électrique (cobaye) et par voie chimique (lapin, cobaye).

Le test électrique a été principalement utilisé pour l'évaluation de la puissance et du métabolisme (durée d'action) des produits étudiés. Nous avons pris comme élément de référence l'aspect visible: polysyndrome comato-convulsivo-végétatif de la crise-seuil chez le cobaye.

L'électrocrise a été déclenchée pour chaque cobaye sous un voltage supérieur de 20% au voltage-seuil de l'étalonnage; ce léger survoltage a été adopté à la suite de l'étude de l'intervalle des variations individuelles. Il ne modifie pas les composants de la crise liminale et permet d'éliminer à coup sûr l'infra-crise.

Les tests chimiques. Les crises pentétrazolique et acétylcholinique ont été surtout employées pour l'évaluation de l'efficacité des antiépileptiques par le syndrome comato-convulsivovégétatif. De plus, le grand mal pentétrazolique nous a servi pour examiner certains aspects du syndrome humoral et bioélectrique en expérimentation.

## B. Enregistrement et interprétation des résultats.

Le but de la médication antiépileptique est la protection complète de l'animal envers toutes les manifestations comitiales. Nous avons donc étudié les différents syndromes de l'épilepsie expérimentale (syndromes comato-convulsivo-végétatif, humoral et bioélectrique) chez l'animal drogué et non drogué,

# a) Le syndrome convulsivo-végétatif et l'état de coma.

Tous les médicaments n'entraînant pas la suppression complète de ce syndrome, il nous a semblé utile d'analyser tout d'abord l'action de chaque produit sur l'aspect et la durée de ses divers composants (raccourcissement de la crise).

Cette analyse a été complétée, pour les produits à effet suppressif, par la détermination de l'échelle des doses protectrices pour 5, 50, 95% des animaux étudiés (suppression de la crise).

Raccourcissement de la crise.

Nous avons voulu étudier les variations de la durée des divers composants de l'électrocrise obtenue, en fonction des doses.

Les résultats expérimentaux nous donnent pour chaque dose, non pas une valeur unique de la durée de la crise, mais une série de valeurs (durée de la crise chez les divers animaux) fluctuant autour d'une moyenne. Cet ensemble provient de ce que la dose est un des facteurs qui contribuent à fixer la durée de la crise, mais qu'il existe en outre d'autres facteurs actifs mais incontrôlables.

L'analyse de tels résultats se fait par la construction des droites de régression [311]. Ces droites sont calculées algébriquement à partir des données expérimentales et permettent une expression simple et une représentation graphique de la relation existant entre la dose médicament et le raccourcissement de la crise.

Si l'on désigne par « x » les doses de médicament et par « y » la durée des divers phénomènes enregistrés, l'équation:

$$y = bx + a$$

où

$$b = \frac{\mathrm{S}\,(x-\overline{x})\,.\,(y-\overline{y})}{\mathrm{S}\,(x-\overline{x})^2}\,,\ a = \overline{y} - b\overline{x}\,;\ \overline{x} = \mathrm{S}x/_n\,:\ \mathrm{et}\ \overline{y} = \mathrm{S}y/n$$

permet d'obtenir la fonction cherchée (n = nombre d'animaux).

Nous avons ainsi pu exprimer par une fonction linéaire la relation existant entre la dose et le raccourcissement de certains composants de la crise.

Dans d'autres cas, nous avons obtenu un meilleur ajustement en exprimant les doses suivant l'échelle logarithmique. Cette utilisation des moyennes géométriques, qui peut sembler arbitraire, repose sur la loi de Weber-Fechner; elle est d'un usage courant en biométrie [522].

Dans d'autres cas, enfin, l'adaptation linéaire ne s'est pas avérée possible. Nous avons alors tracé une courbe approximative à travers des valeurs moyennes, afin de montrer l'allure générale du phénomène.

Suppression de la crise.

Comme test de la protection antiépileptique, nous avons adopté la suppression de l'état de coma (absence de la chute de l'animal lors du choc électrique).

Nous avons calculé l'intervalle d'activité, en nous basant sur la présence ou l'absence de ce test chez les animaux drogués, et en notant, en fonction des doses, le pourcent d'animaux de chaque lot protégés contre la chute.

Les variations enregistrées sont dues à la répartition normale des seuils de sensibilité des animaux à l'action antiépileptique.

Par suite, l'ensemble des résultats se présente sous forme d'une courbe sigmoïde. L'équation qui la définit:

$$P = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{x} e^{-\left[\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right]} dx$$

est d'un maniement difficile, mais la méthode introduite par Gaddum et Bliss [53] et développée par Finey [162] permet de transformer cette courbe en une droite en utilisant l'échelle logarithmique pour les doses et en modifiant l'axe des pourcentages au moyen de probits. Le probit y relatif au pourcentage P est l'abscisse de la distribution normale de moyenne  $\mu=5$  et d'écart type  $\sigma=1$ , relative à une fréquence cumulée égale à P. Cette droite peut être calculée à partir de l'équation classique

$$y-\overline{y}=b(x-\overline{x})$$

si l'on exprime le pourcentage en unité probits (y) et la dose en unités logarithmiques (x).

Mais il faut introduire un facteur correctif dû à la transformation en probits. De plus, comme le nombre d'animaux testés augmente la précision de chaque point, il intervient aussi dans les calculs.

Le produit de ces deux facteurs  $(n\omega)$  indique le poids (weighting coefficient) que possède chaque résultat. Les valeurs de b, x, y sont alors données par:

$$b = \frac{\operatorname{Sn}\omega (x - \overline{x}) \cdot (y - \overline{y})}{\operatorname{Sn}\omega (x - \overline{x})} \quad x = \frac{\operatorname{Sn}\omega x}{\operatorname{Sn}\omega} \quad \overline{y} = \frac{\operatorname{Sn}\omega y}{\operatorname{Sn}\omega}$$

Cette méthode nous a permis de déterminer avec précision les doses protégeant, contre la crise expérimentale, 5, 50 et 95% des animaux.

# b) Le syndrome humoral.

Alors que le tableau visible (syndrome comato-convulsivovégétatif) ne dure que quelques minutes, les modifications sanguines sont de plus longue durée (plusieurs heures). Ces variations ont donc été suivies en fonction du temps chez l'animal normal et drogué. Deux groupes de phénomènes ont été étudiés: les variations des éléments figurés du sang et les variations de certains métabolites plasmatiques.

# Eléments figurés.

L'hémocytomètre de Burker a été utilisé pour effectuer les numérations globulaires. Le leucogramme a été établi par la méthode May-Grünwald-Giemsa. L'hémoglobinomètre de Sahli nous a permis d'estimer le pour-cent d'hémoglobine.

Enfin, les volumes globulaires et plasmatiques ont été évalués selon la méthode de l'hématocrite de Hedin et Gärtner modifiée (double lecture au tube capillaire, rinçage à la liquémine à 2%, thermostat, centrifugation).

# Métabolites plasmatiques.

Les déterminations de la glycémie ont été effectués par la technique de Hagedorn et Jensen. Cette technique donne les causes d'erreurs qui ne dépassent pas, selon nos contrôles,  $\pm$  2%. Nous avons recueilli le sang du lapin (0,10 cm³ par prise) par ponction veineuse. Une analyse témoin préalable est faite le matin pour déterminer la glycémie normale.

Les déterminations de la calcémie et du phosphore inorganique ont été effectués selon la microméthode de Roe et Kahn, modifiée par Andres [12].

La détermination de la réserve alcaline plasmatique a été faite par la méthode classique de Van Slyke. Les prélèvements de sang par ponction de la saphène du chien sont faits avant l'épreuve, puis 10 minutes, 1 heure, 2 heures et 4 heures après l'électrochoc, l'animal étant à jeun. Le sang est recueilli sous huile de vaseline dans des tubes renfermant de l'oxalate neutre de potassium puis est centrifugé. La réserve alcaline est déterminée sur le plasma équilibré avec l'air alvéolaire.

# c) Syndrome bioélectrique.

Dans ce travail, nous nous limitons à la présentation de quelques enregistrements électroencéphalographiques <sup>1</sup> dans les épilepsies humaines et expérimentales.

Nous donnerons un court aperçu des méthodes utilisées.

EEG chez l'homme.

Les enregistrements des variations du potentiel cérébral ont été effectués par les techniques électroencéphalographiques classiques (dérivation bipolaire ou monopolaire). Aucune électrode spéciale (ala magna, pharyngeal, aural, etc.) n'a été utilisée. Les tracés concernent les périodes critiques des différentes formes d'épilepsie.

EEG chez le lapin.

Les tracés électroencéphalographiques chez le lapin en crise épileptique ont été réalisés par l'emploi de la technique de Sorel et Vloeberghs [467b].

Le dispositif technique (fig. 1) comprend:

- un porte-électrodes, constitué d'un trépied en acier inoxy-
- <sup>1</sup> Ne possédant pas une installation propre dans notre institut, nous devons les tracés qui illustrent la partie bioélectrique à l'amabilité du D<sup>r</sup> Sorel, de l'Institut de Neurologie de Louvain, qui a effectué ces enregistrements sur notre demande. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements. Nous remercions également le D<sup>r</sup> Monnier, directeur du laboratoire d'électroencéphalographie appliquée, de nous avoir fourni certains tracés concernant le petit mal humain.

dable fixé sur la boîte crânienne et une pièce en plastique traversée par les électrodes;

— les électrodes (six), en argent, sont soudées d'une part au socquet du porte-électrodes, de l'autre cimentées sur la surface osseuse.

La technique est réalisée comme suit:

Dans une première étape, aseptique, on installe le porteélectrodes. Après la préparation du cuir chevelu, l'animal est scalpé et le forage de six trous borgnes est effectué dans la région fronto-pariéto-occipitale. Le porte-électrodes est fixé à demeure aux arcades orbitaires et à la partie antérieure du sinus frontal.

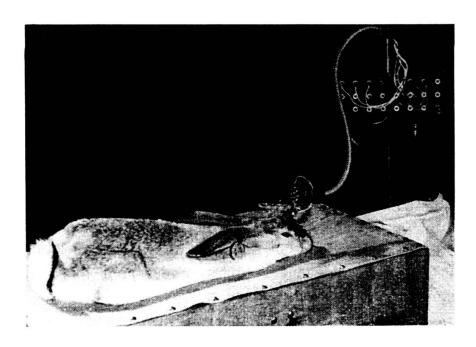


Fig. 1.

Technique de dérivation de l'activité corticale chez le lapin (d'après Sorel).

La seconde étape concerne la fixation des électrodes. Lors de l'enregistrement, la pièce en plastique avec les électrodes est fixée au trépied. Les extrémités clivaires des électrodes sont cimentées dans les trous antérieurement préparés.

L'enregistrement est fait sur le lapin à l'état de veille. Toute anesthésie ou curarisation est bannie. L'animal repose sur une toile tendue dans un cadre de bois et maintenu par deux lanières transversales.

Dans l'enregistrement électroencéphalographique, la résistance interélectrode est de l'ordre de 5.000-10.000. Après l'enregistrement, le lapin garde sans inconvénient le porteélectrodes en acier (plusieurs mois).

Cette technique assure un travail en série et permet d'éliminer les artefacts de mouvements chez les animaux à l'état de veille.

Monnier et Laue [350, 351, 352] ont récemment mis au point une technique de dérivation des activités électriques corticales. Cette méthode permet, grâce à un système stéréotactique perfectionné, le repérage et la stimulation des structures diencéphaliques ainsi que la dérivation simultanée des réponses électriques du diencéphale et du cortex.

# II. MÉTHODES UTILISÉES POUR LA MESURE DE LA TOXICITÉ DES ANTIÉPILEPTIQUES

L'étude de la toxicité consiste à déterminer, chez l'animal normal, les phénomènes toxiques secondaires (toxicité mineure) et la léthalité (toxicité majeure) lors de l'administration de doses uniques et chroniques de médicaments. Les animaux ont reçu les antiépileptiques per os à des doses croissantes, allant de celles qui provoquent l'apparition des premiers troubles toxiques jusqu'aux doses mortelles.

Des lots de 5 à 10 cobayes ont été utilisés, chaque lot recevant une dose déterminée du produit. La réponse globale de chaque lot est fondée sur la présence ou l'absence, chez chaque animal, du test choisi (troubles secondaires ou mortalité). Elle est donc exprimée, non par un chiffre moyen, mais par le pour-cent d'animaux du lot ayant présenté le test.

Cette sélection est basée sur la répartition du seuil de tolérance au médicament chez les divers animaux. L'ensemble des résultats peut donc être analysé par la méthode probit.

L'étude de la toxicité de chaque produit a pu ainsi être ramenée à la construction de deux droites, l'une basée sur la présence ou l'absence des troubles secondaires (délimitant l'intervalle de toxicité mineure), l'autre basée sur la mort ou la survie des animaux (délimitant l'intervalle de toxicité majeure). Les équations caractérisant chacune de ces droites ont permis de calculer les doses limites, c'est-à-dire celles n'ayant d'effet (intoxication, mort) sur aucun des animaux et celles déterminant l'intoxication ou la mort de tous les animaux.

Ces doses n'ont pas été calculées, algébriquement, par rapport à l'effet sur 0 et 100% des animaux; les valeurs correspondants à ces ordonnées sont plutôt théoriques et ne peuvent être définies avec exactitude que sur un très grand nombre d'animaux. Pratiquement elles peuvent être remplacées par les doses déterminant un effet sur 5 et 95% des animaux.

Nous avons donc désigné par dose minima celle qui agissait sur 5% des animaux (D<sub>5</sub>) et par dose maxima celle qui agissait sur 95% des animaux (D<sub>95</sub>).

Nous leur avons ajouté la dose moyenne ( $D_{50}$ ) qui correspond à un effet sur 50% des animaux car sa position dans la partie médiane de la droite lui confère un maximum d'exactitude.

Comme la relation cause/effet a pu (par la méthode probits) ètre exprimée linéairement, même si ces valeurs n'ont pas été déterminées expérimentalement, elles peuvent être extrapolées à partir des équations de regression.

Elles tirent leur exactitude de la précision avec laquelle la méthode probits nous a permis de calculer, à partir des points expérimentaux, la position et la pente de chaque droite.

De plus, des calculs appropriés permettent de déterminer exactement les domaines de variation de chacune d'elles.

Nous avons désigné les différentes doses par  $D_5$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{95}$ , en spécifiant pour chacune l'effet étudié. DD = dose dormitive, DT = dose toxique (troubles secondaires), DL = dose léthale.

# III. MÉTHODES UTILISÉES POUR LA DÉTERMINATION DE LA MARGE DE SÉCURITÉ DES ANTIÉPILEPTIQUES

Connaissant les intervalles de toxicité mineure et majeure des produits, nous nous sommes proposés de mettre en évidence la marge de sécurité existant entre les doses ayant une activité antiépileptique nette et les doses entraînant des troubles toxiques.

Nous avons fait reposer l'étude de la marge de sécurité sur la considération simultanée des intervalles d'activité et de toxicité de chaque produit, déterminés par la méthode probit sur le cobaye. La connaissance des doses effectives et toxiques minima, moyenne et maxima correspondantes permet de chiffrer cette marge de sécurité. Plusieurs index sont à la disposition du pharmacologue.

L'index 50.

Certains auteurs [54, 70, 220, 221, 222, 478] ont utilisé l'index 50:

Index 
$$50 = I_{50} = DT_{50}/DE_{50}$$
.

L'index thérapeutique.

L'index thérapeutique exprime le rapport entre la dose minima toxique et la dose maxima effective:

Index thérapeutique =  $I_l = DT_5/DE_{95}$ .

Coefficient G.

Une autre appréciation de la marge de sécurité des médicaments a été adoptée par Brock et Gex [67]; ils proposent d'accompagner la dose active maxima d'un coefficient de danger G. Ce coefficient représente, interpolé, le pour-cent d'animaux intoxiqués ou morts, lors de l'administration de la dose active maxima.

#### CHAPITRE II

#### RESULTATS ET DISCUSSION

Contribution des données expérimentales dans la thérapeutique symptomatique de l'épilepsie.

Dans le chapitre précédent, nous avons exposé les méthodes utilisées pour la reproduction, en expérimentation animale, de crises épileptiformes, type grand mal, petit mal, d'équivalents psychomoteurs et d'épilepsies réflexes. Nous avons évalué, sur ces diverses épilepsies, l'action de substances antiépileptiques classiques: phénobarbital (Hoerlein, Impens, Hauptmann — 1912), diphénylhydantoïne (Merrit, Putman — 1939) et de nouveaux produits de synthèse: phénacétylurée (Spielman, Geiszler, Close — 1948), phényléthylacétylurée (Gold, Frommel — 1951) et phényléthylhexahydropyrimidine-dione (Bogue, Carrington, Vasey — 1952).

Nous nous proposons de discuter la valeur des données thérapeutiques expérimentales, par rapport aux données électro-anatomo-cliniques acquises.

Nous examinerons successivement:

- 1. Les crises épileptiformes expérimentales et leur relation avec l'épilepsie-maladie;
- 2. Les résultats, obtenus en expérimentation, concernant la puissance et la tolérance des antiépileptiques testés;
- 3. La valeur de ces renseignements à la lumière d'une confrontation avec la clinique.

# I. QUELS RAPPORTS Y A-T-IL ENTRE LES CRISES ÉPILEPTIFORMES EXPÉRIMENTALES ET L'ÉPILEPSIE MALADIE?

Hugling Jackson, le premier, a présenté une conception neuro-physiologique de l'épilepsie: « ... an epilepsy is a sudden excessive and rapid discharge of grey matter of some part of the brain ». Les différentes contributions de Gowers [227], Adrian-Moruzzi [1, 2, 360, 361], Arvanitaki [16], Fessard [160], Gibbs-Lennox [208, 209, 306], Penfield-Jasper-Erickson [275, 390, 391], Roger-Gastaut [198, 199, 200, 201, 436], Toman [491] permettent d'envisager la maladie épileptique comme une tendance, à répétition, de décharges soudaines et excessives, se maintenant et se limitant par elles-mêmes dans une partie ou dans l'ensemble des structures du SNC. Ces décharges se traduisent par des paroxysmes multiples, groupées par Penfield-Jasper [275, 391] et McNaughton [372] en trois catégories.

#### TABLEAU II.

Les épilepsies cortico-encéphaliques, d'après Penfield-Jasper.

Type de crise

- 1. Crises focales cérébrales. Crises symptomatiques.
- 2. Crises centro-encéphaliques. Crises de « Haut niveau ».
- 3. Crises cérébrales (non localisées).

Origine de la décharge épileptique

Substance grise des hémisphères, généralement le cortex céré-

Système d'intégration centrale du tronc cérébral supérieur.

Non définies ou extracérébrales.

Dans ce travail, nous considérons essentiellement la seconde catégorie de crises, les épilepsies centro-encéphaliques. Les différents paroxysmes qui les constituent, attaques majeures (grand mal) et mineures (petit mal, crise psychomotrice), peuvent être similaires ou alternés d'une crise à l'autre.

Ces accidents se déroulent sur un cerveau lésé histologiquement. L'encéphale présente une méningo-encéphalose progressive, des troubles vasculaires et une désorganisation architectonique du cortex, dont l'aspect évolutif va de pair avec la tendance à la démence de l'épilepsie-maladie.

Bref, la maladie épileptique se caractérise par sa chronicité de type récurrentiel, son polymorphisme et son allure progressive.

Qu'en est-il des épilepsies expérimentales?

Contrairement à l'épilepsie-maladie, celles-ci, à l'exception de l'épilepsie de Kopeloff [289, 290, 291, 376], sont des paroxysmes aigus, non cycliques, d'aspect général plutôt pur et qui se développent sur un cerveau intact. De plus, une fois la crise terminée, après une courte période exhaustive et de récupération, tout revient à la normale; aucune hypothèque ne grève l'avenir.

Ces divergences peuvent-elles à priori infirmer l'utilisation de ces épilepsies comme tests dans la thérapeutique expérimentale? Non, à condition que les caractères fondamentaux de l'activité épileptique soient conservés.

A l'heure actuelle, le problème se pose différemment pour les divers paroxysmes de l'épilepsie centro-encéphalique.

## A. L'attaque majeure: le grand mal.

Le grand mal expérimental est le paroxysme épileptique le plus utilisé dans la recherche pharmacologique des antiépileptiques [2, 3, 7, 13, 25, 50, 54, 70, 91, 94, 120, 220, 225, 233, 286, 293, 312, 478, 482, 495, 497]. A-t-il la valeur de l'attaque comitiale?

Le paroxysme expérimental n'est pas une maladie mais un accident aigu définissant la réaction cérébrale maximale. Dans tout cerveau sain (humain ou animal), des stimulations excessives: physiques (énergie électrique, photique, accoustique, etc.) ou chimiques (acétylcholine, pentétrazol, strychnine, picrotoxine, etc.) peuvent « allumer » toutes les structures cérébrales.

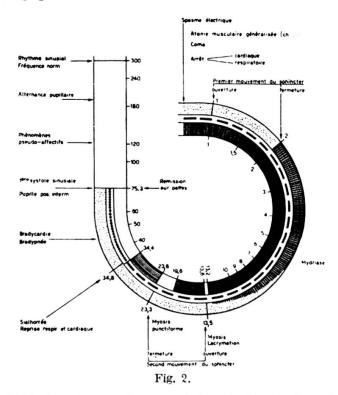
Comme nous l'avons montré, la détermination rigoureuse de constantes, électriques (tabl. I) ou chimiques, nous a permis d'obtenir un grand mal standard: électrocrise ou chimicocrise liminale. Dans ces crises, le tableau des phénomènes critiques est le même que dans la forme clinique. En effet, comme le haut mal clinique, le paroxysme expérimental seuil est une entité polysyndromatique constituée d'un état comato-convulsivo-végétatif doublé d'un syndrome humoral et bioélectrique [49, 188, 229, 412, 413, 425].

- a) La dissection de l'état comato-convulsivo-végétatif met en évidence:
- une post-décharge motrice de type tonico-clonico-natatoire [413, 421, 454, 466];
- un syndrome végétatif aigu caractérisé par un état de vagotonie entrecoupé, pendant la phase tonique, d'une phase sympathicotonique [422];
- un état de coma constitué d'un coma convulsivant (apnéique) et d'un coma flasque.

Il y a naturellement une constellation phénoménologique caractéristique pour chaque espèce animale, et nuancée dans son aspect pour chaque stimulus.

Parmi les différents animaux que nous avons étudiés, à l'exception du *Macacus Rhésus*, ce sont le cobaye, dans son

électrocrise, et le lapin, dans sa chimicocrise pentétrazolique, qui ont présenté les formes de crises les plus rapprochées du mal comitial. C'est pourquoi nous les avons retenus pour l'étude pharmacologique.



L'électrocrise-seuil en expérimentation (cobaye).

A l'intérieur de la spirale: le temps en secondes (échelle log.). Segment interne: Phénomènes somato-moteurs.

Période préconvulsive. Phase tonique. Phase clonique. Accès convulsif. Phase natation. Coma flasque. Période postconvulsive. Période postcritique. Segment externe: Phénomènes neuro-végétatifs. Phase parasympathicotonique. Phase sympathicotonique. Segment central: Etat de coma. Coma apnéique (convulsivant). Coma flasque.

Dans la figure 2, nous donnons une vue d'ensemble du déroulement de l'électrocrise-seuil du cobaye. Ce diagramme résume l'étude biologique précédente et met en évidence la durée, l'enchaînement ou la simultanéité des divers phénomènes.

Paramètres	Phase tonique	Coma convul- sivant	Coma flasque	Fin apnée	Ferme- ture sphincter	Coma total
$\frac{\bar{x}}{\text{E.s. de } \bar{x}}$	$\frac{11,69}{\pm 0,09}$	$\frac{34,4}{\pm 0,53}$	$\boxed{\frac{38,9}{\pm~0,71}}$	$\boxed{\frac{34,8}{\pm~0,26}}$	$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$	$\frac{75,27}{\pm\ 0,54}$

Tableau III.

Composants biologiques dans l'épilepsie électrique expérimentale.

Les paramètres ( $\overline{x}$  et son erreur standard) définissant la durée (exprimée en secondes) des différents composants moteurs et neuro-végétatifs, qui nous ont servi de référence pour l'étude pharmacologique, se trouvent dans le tableau III.

b) Le syndrome humoral post-paroxystique,

obtenu dans le grand mal expérimental pentétrazolique, permet une comparaison avec la clinique [412, 509].

Nous avons constaté dans la période postictale une série de modifications des métabolites plasmatiques:

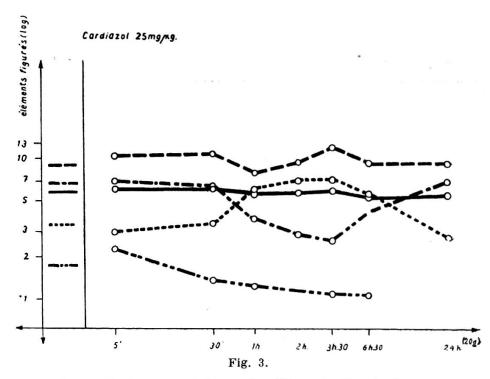
- augmentation du taux de la glycémie (fig. 9);
- variation des éléments minéraux (hypercalcémie, hyperphosphorémie et diminution de la réserve alcaline.

L'examen des éléments figurés a mis en évidence que la valeur numérique des éléments figurés du sang, surtout celle de la série blanche, dessine une courbe à deux pics ascendants, situés respectivement à une demi-heure et à la quatrième heure qui suit le déclenchement de la crise cardiazolique. La formule leucocytaire présente une modification constante qui se traduit par une neutrophilie avec lymphopénie durable (fig. 3).

Benda et Sanson [452] signalent une lymphopénie avec éosinopénie.

Au syndrome sanguin, Hoagland-Callaway-Pincus [265] et Costa [104] ajoutent un syndrome urinaire caractérisé essentiellement par l'augmentation des dix-sept cortico-stéroïdes et celle du rapport acide urique/créatine.

Des modifications similaires ont été observées en clinique, dans l'électrochoc par Altschule [9], Ashby [18], Bartter [30],



Les variations numériques des éléments figurés du sang dans la crise pentylène-tétrazolique.

leucocytes par millimètre cube ( $\times$  10<sup>3</sup>).

hématies par millimètre cube ( $\times$  10<sup>6</sup>).

thrombocytes par millimètre cube ( $\times$  10<sup>5</sup>).

mononucléaires
polynucléaires

( $\times$  10<sup>1</sup>).

Cerletti et coll. [80, 81, 82, 328], Delmas-Marsalet [126, 127, 131], Halberg [239], Hemphill [257], Kark [283], Lapipe-Rondepierre [299], Rud [445], dans l'électroabsence, le pneumochoc et l'épilepsie-maladie par Costa [103], Delay-Soulairac [113, 114, 115, 117, 118, 119, 122, 123] et dans le choc acétyl-cholinique, par Fiamberti [161].

### c) Le syndrome bioélectrique.

En ce qui concerne le syndrome bioélectrique<sup>1</sup>, l'enregistrement EEG chez le lapin montre un rythme de repos plus lent que celui de l'homme.

L'administration du pentétrazol (25 mg i.v.) fait apparaître un syndrome bioélectrique (fig. 10) similaire à celui que l'on

<sup>1</sup> Ne nous attardons pas ici sur un autre aspect du syndrome bioélectrique, l'analyse chronaximétrique, qui a fait l'objet d'une série de recherches par Chauchard et coll. [83, 84, 85, 86].

observe dans l'attaque majeure humaine. Ainsi, dans la phase critique, on enregistre une décharge continue puis discontinue de pointes traduisant les phases tonique et clonique. Le silence cortical du stupor est suivi d'une période de récupération où une disrythmie delta-thêta marque le retour au rythme alpha.

Toutefois, les brèves disrythmies bisynchrones des régions précentrales citées par l'école d'Harvard et les polypointesondes de Gastaut [436], constatées pendant la période précritique du paroxysme spontané, font entièrement défaut dans les formes expérimentales.

En résumé, compte tenu des différences spécifiques, énoncées au début de ce paragraphe, on peut donc dire que pour le grand mal, les paroxysmes expérimentaux présentent les mêmes caractères fondamentaux de l'activité épileptique que leurs congénères cliniques. Leur utilisation, pour l'étude expérimentale des antiépileptiques, est donc justifiée.

## B. Les attaques mineures.

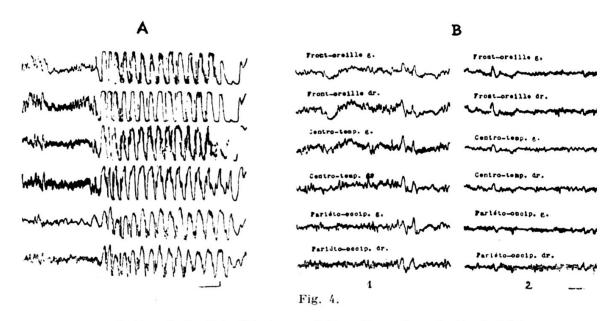
# a) Le petit mal.

Le petit mal humain est défini cliniquement par une brève dissolution de conscience accompagnée ou non de manifestations somato-motrices (myoclonies, akinésies), de troubles neuro-végétatifs, ainsi que de grapho-éléments électroencéphaliques spécifiques, tels que les bouffées de pointes-ondes (3,6 c/s) généralisées, bilatérales, synchrones et symétriques. Au syndrome bioélectrique du petit mal, Gastaut ajoute les polypointes et les polypointes-ondes, «traduction électrique spécifique de la myoclonie » [198].

Ces éléments ont pu être reproduits, tant chez l'homme normal que chez l'épileptique dans les périodes intercritiques, par la SLI (15 c/s) en conjugaison avec des doses infraliminaires de pentrétrazol.

En expérimentation animale, on peut obtenir, comme nous l'avons signalé, le petit mal de Ziskind [534, 535] et le petit mal de Chenoweth [89], respectivement par l'administration

de faibles doses de pentétrazol et de fluoroacétate. Jasper, Droogleever, Fortuyn [276] et Monnier, Laue [350, 351] ont également obtenu ce paroxysme par l'excitation électrique du système réticulaire thalamique (nucleus centralis médialis). Dans ces formes expérimentales, on obtient un syndrome bioélectrique semblable à celui qui accompagne le paroxysme humain (fig. 4).



Action de la Triméthyloxazolidine-dione dans le Petit Mal. (collection Prof. M. Monnier).

- A. Bouffées de pointes-ondes (3,6 c/s) après l'activation chimique (hyperpnée 3 min.).
- B. Suppression des complexes pointes-ondes après Triméthyloxazolidine-dione.
  - 1. Avant l'hyperpnée (repos).
  - 2. Après l'hyperpnée (activation).

Des tentatives de reproduction, en expérimentation, de l'épilepsie myoclonique ont été faites (12,5 mg de pentétrazol). Les polypointes sont rares, par contre les bouffées de pointes-ondes abondent dans toutes les dérivations. Gastaut a obtenu des résultats tangibles en utilisant l'activation photométrazolique [198].

Par contre, le tableau séméiologique est moins riche et les symptômes moins bien délimités. Nous avons néanmoins pu individualiser, dans le petit mal pentétrazolique, des phénomènes myocloniques et des manifestations neurovégétatives que Monnier et Laue [350, 351] décrivent également dans le petit mal électrique. Nous n'avons pu mettre en évidence l'élément fondamental de ces crises, à savoir la dissolution de conscience. De même les akinésies font défaut.

### b) L'épilepsie psychomotrice.

L'épilepsie psychomotrice, individualisée assez récemment comme entité anatomo-clinico-électrique, consiste essentiellement en une modification paroxystique de conscience, très souvent d'origine temporale. Toutes les formes, depuis l'état amnésique confusionnel jusqu'à la dissolution de conscience peuvent apparaître. Des automatismes moteurs et des manifestations neuro-végétatives complètent le tableau. Le syndrome bio-électrique se traduit par un foyer temporal (mono- ou bilatéral) d'ondes aiguës (2-2,5 c/s).

Quelle est la réplique expérimentale?

Frommel et coll. [179] ont enregistré, par la méthode du motographe, chez le cobaye, une série de manifestations psychomotrices dues à l'administration de nicéthamide.

Toman préconise, chez la souris, un « psychomotor seizure test » ayant les caractères bioélectriques et séméiologiques de l'épilepsie psychomotrice humaine [492].

Nous sommes assez sceptiques quant à la signification neuropathologique de ces formes expérimentales. En effet, comment objectiver, en expérimentation, les modifications paroxystiques de la conscience qui caractérisent cet équivalent chez l'homme? On a enregistré, il est vrai, certaines variations de l'activité cérébrale [391, 431], mais elles restent très grossières et restreintes par rapport à la finesse et à la multitude des modifications de l'état de conscience, depuis l'onirisme et l'absence jusqu'au coma et la narcolepsie.

II. QUELS SONT LES RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE SUR L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE DES ANTIÉPILEPTIQUES?

Nous examinerons successivement les données fournies par l'expérimentation sur:

l'efficacité envers le grand mal, le petit mal et la crise psychomotrice et sur

la tolérance des produits étudiés.

## 1. Efficacité des antiépileptiques.

Pour qu'un produit soit considéré efficace en expérimentation, il faut qu'il supprime, ou tout du moins qu'il modifie le paroxysme épileptique ou les composants qui ont servi de tests. Cette action doit être hautement significative. Des méthodes expérimentales rigoureuses ainsi qu'une analyse biométrique et neuropharmacologique poussée sont indispensables.

## A. Efficacité des antiépileptiques sur le grand mal expérimental.

La plupart des travaux consacrés à l'étude de l'efficacité des antiépileptiques ont utilisé, comme élément de référence, le syndrome convulsivant et particulièrement le composant tonique extenseur [7, 13, 26, 50, 54, 92, 94, 225, 293, 312, 338, 339, 341, 470, 478, 482, 495, 497].

Mais si la phase tonique s'est révélée comme un test de premier ordre par sa constance, quelle que soient l'espèce animale, les méthodes et les paramètres utilisés, il n'en reste pas moins qu'elle ne nous renseigne que partiellement sur le pouvoir antiépileptique proprement dit. En effet, dans l'épilepsie maladie, le syndrome convulsif n'est qu'un épiphénomène qui ne survient que chez 50% des sujets, tandis que les autres syndromes: état de coma (perte de conscience), syndromes neuro-végétatif, bioélectrique et humoral se rencontrent dans la quasi-unanimité des cas [82, 113, 326, 436].

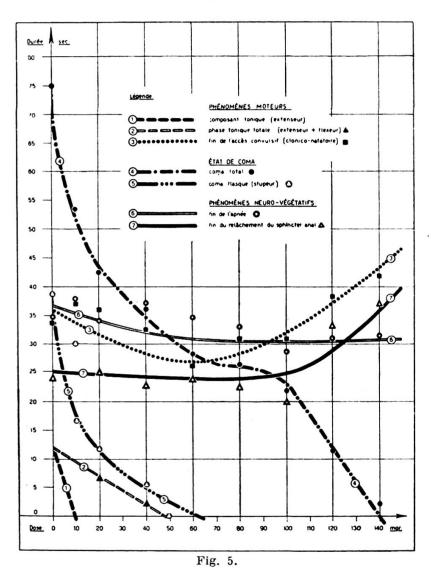
C'est pourquoi nous avons défini la crise-seuil par plusieurs tests appartenant aux divers syndromes.

Le choix de ces tests a été déterminé par les trois critères suivants: facilité d'observation, adaptation à l'étude statistique et importance neurophysiologique. Les résultats, issus de l'étude simultanée des variations qualitatives et quantitatives de ces différents tests (tabl. III), donnent une idée plus complète

et par suite plus rapprochée de la clinique, de l'efficacité des divers produits.

L'évaluation du pouvoir antiépileptique, basée sur son effet envers l'état comato-convulsivo-végétatif — équivalent du tableau clinique de la crise épileptique — nous a conduit à grouper les produits examinés en deux catégories:

a) Les antiépileptiques à effet modificateur représentés par la diphénylhydantoïne (Dph) et la phényléthylhexahydropyrimidine-dione (Pep).



Effet de la Diphénylhydantoïne sur les divers composants de l'électrocrise-seuil.

En abscisse: les doses en milligrammes. En ordonnée: le temps en secondes. Les résultats enregistrés lors de l'électrocrise de cobaye s ayant reçu des doses croissantes de ces deux produits sont les suivants.

La diphénylhydantoïne.

La Dph abolit, à de très faibles doses, le composant tonique extenseur antérieur. A une posologie modérée, subtoxique (40 mg), elle élimine la phase tonique dans son ensemble (extenseur et flexeur), ainsi que la phase de coma flasque.

Par contre, elle ne semble agir que faiblement sur les phénomènes neuro-végétatifs (apnée et mouvements du spincter anal). Elle n'abolit pas les convulsions clonico-natatoires et les renforce même dès 80 mg (fig. 5).

Aux fortes doses (140 mg), elle supprime l'état de coma.

La phényl-éthyl-hexahydro-pyrimidine dione.

La phase tonique est le seul composant totalement aboli par ce produit. Les convulsions clonico-natatoires subsistent, quoique plus brèves et beaucoup moins intenses. Il en est de

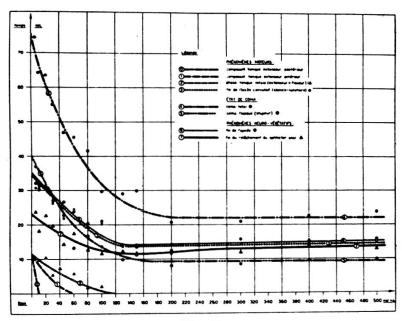


Fig. 6.

Effet de la Phényléthylhexahydropyrimidine-dione sur les divers composants de l'électrocrise-seuil.

En abscisse: les doses en milligrammes. En ordonnée: le temps en secondes. même des autres composants (état de coma, phénomènes neurovégétatifs) qui ne sont que partiellement supprimés, même si l'on augmente la posologie jusqu'à 500 mg (fig. 6).

Pour 175 mg, l'effet de la Pep est maximum. Au-delà de cette dose, la durée et l'aspect de la crise restent quasi-constants; il semble donc inutile de dépasser cette dose.

En résumé, ces deux médicaments ne suppriment jamais complètement le grand mal expérimental, mais le transforment en une forme mineure d'épilepsie (infra-crise), propre à chacun d'eux.

Ils agissent électivement sur le composant tonique extenseur, qu'il suppriment dès les faibles doses, la Dph étant la plus puissante. Ces résultats, obtenus sur l'électrocrise du cobaye et la chimicocrise du lapin [189, 190, 191,193, 196, 416, 417, 420, 425] concordent avec ceux de Barany et Stein Jensen [26], de Toman et Goodmann [225, 495], Goodmann, Grewal, Brown, Swinyard [220] qui ont trouvé sur d'autres espèces animales (souris, rat, lapin) que la Dph est le produit le plus puissant envers la phase tonique extenseur; Bogue et Carrington [54], par contre, ont observé, chez le rat, une nette supériorité de la Pep.

Sur les convulsions clonico-natatoires, et les phénomènes neuro-végétatifs qui leurs sont liés, les actions de ces deux produits sont différentes et même opposées. La Pep diminue nettement leur intensité et leur durée, tandis que la Dph les renforce aux fortes doses.

La crise du grand mal expérimental est transformée ainsi, par la Pep en une sorte d'électroabsence et, par la Dph, en une électroconvulsion de type clonique.

Ces deux produits ne semblent donc pas être des antiépileptiques complets, ce sont plutôt des anticonvulsivants.

b) Les antiépileptiques à effet suppressif sont représentés par le phénobarbital (Phb), la phénacétylurée (Pha) et la phényléthylacétylurée (Phéa).

Ces produits abolissent le grand mal expérimental électrique et chimique, dans toutes ses modifications visibles:

état de coma, syndromes convulsif et neuro-végétatif. L'animal est dit « protégé » [190, 191, 193, 416].

#### Le phénobarbital.

Comme le montre la figure 7, l'accroissement des doses de phénobarbital entraîne un raccourcissement progressif et parallèle de tous les composants de la crise qui disparaissent simultanément pour une dose de 35 mg. Seuls subsistent jusqu'à 40 mg le spasme électrique et une ébauche du syndrome neuro-végétatif.

Pour une dose de 45 mg, toute manifestation visible du stress électrique est supprimée: l'animal est totalement protégé contre la crise épileptique expérimentale.

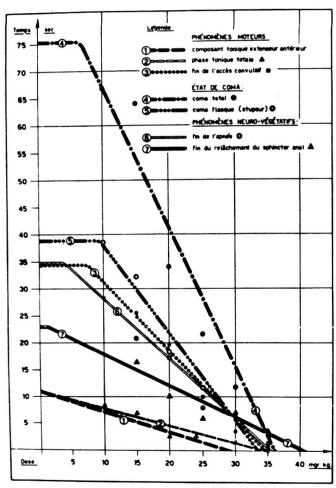


Fig. 7.

Effet du Phénobarbital sur les divers composants de l'électrocrise-seuil.

En abscisse: les doses en milligrammes. En ordonnée: le temps en secondes. La phényléthylacétylurée.

La figure 8 met en évidence l'action de la Phéa, similaire à celle du Phb, mais plus étalée sur l'échelle des doses.

L'effet antiépileptique ne se manifeste nettement qu'à partir de 30 mg. On assiste ensuite à un raccourcissement progressif et parallèle des divers composants de la crise, et à leurs disparitions successives aux doses précédant l'abolition du coma (80-90 mg).

Pour une posologie d'environ 95 mg, l'animal est totalement protégé contre le grand mal expérimental électrique.

Le Phb est plus puissant que la Phéa et la Pha; les doses effectives maxima sont 41 mg pour le Phb, 86 mg pour la Pha

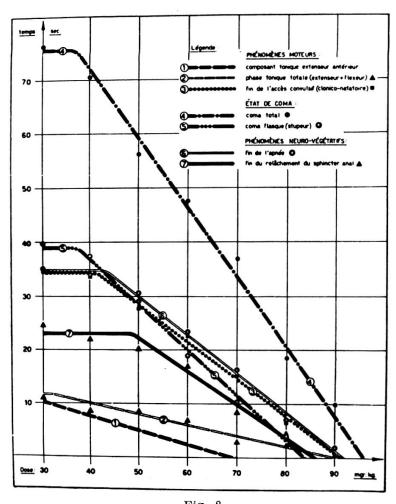


Fig. 8.

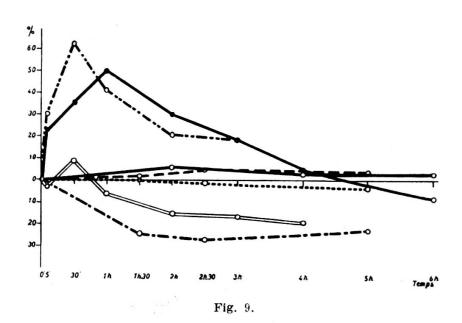
Effet de la Phényléthylacétylurée sur les divers composants de l'électrocrise-seuil.

En abscisse: les doses en milligrammes. En ordonnée: le temps en secondes. et 96 mg pour la Phéa. Le rapport de puissance, exprimé par l'index 50, est de 0,47 pour la Pha et de 0,42 pour la Phéa.

Brown, chez la souris [70], Merrit, Putman, chez le chat [339, 341], Toman, Swinyard, Goodman, chez le rat [223, 477, 496, 497] ont montré la capacité du Phb de prévenir les crises pentétrazoliques ou électriques maximales. Everett, Richards [155] signalent l'intense pouvoir anticonvulsivant de la Pha sur les chocs supramaximaux métrazolique et électrique. Ces recherches ont été confirmées chez le rat par Goodman, Toman [225] et Swinyard [478] et chez la souris par Brown [70].

Si cette protection est totale sur le plan séméiologique, elle n'est qu'incomplète, quoique très nette, envers les syndromes humoral et électrique.

En ce qui concerne le syndrome humoral pentétrazolique post-critique, ces produits neutralisent complètement les modifications des métabolites plasmatiques tels que: la réserve



Effet des antiépileptiques sur l'hyperglycémie pentylènetétrazolique.

```
o——o la glycémie chez le lapin normal (témoins à jeun).

•——• la glycémie dans la postcrise cardiazolique.

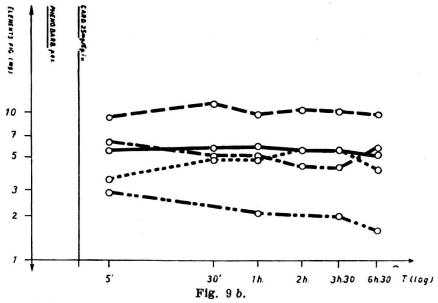
o——o la glycémie sous l'effet du Phénobarbital (D.E.<sub>95</sub>).

o——o la glycémie sous l'effet de la Phényléthylacétylurée (D.E.<sub>95</sub>).

o——o la glycémie sous l'effet de la Phényléthylacétylurée (D.E.<sub>95</sub>).

o——o la glycémie cardiazolique sous l'effet du Phénobarbital (D.E.<sub>95</sub>).

o——o la glycémie cardiazolique sous l'effet de la Phényléthylacétylurée (D.E.<sub>95</sub>).
```



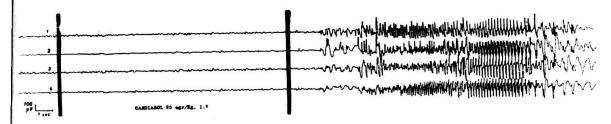
Les variations numériques des éléments figurés du sang chez l'animal protégé contre la crise pentylènetétrazolique par le Phénobarbital.

leucocytes par millimètre cube ( $\times$  10<sup>3</sup>).

hématies par millimètre cube ( $\times$  10<sup>6</sup>).

thrombocytes par millimètre cube ( $\times$  10<sup>5</sup>).

mononucléaires
polynucléaires % ( $\times$  10<sup>1</sup>).



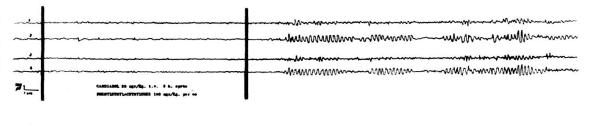


Fig. 10.

Action de la Phényléthylacétylurée dans le Grand Mal.

A. E.E.G. dans le Grand Mal pentylènetétrazolique (lapin).
B. E.E.G. chez le lapin protégé contre le Grand Mal pentylènetétrazolique par la Phényléthylacétylurée.



alcaline, la calcémie, la phosphorémie. L'hyperglycémie n'est supprimée que par le Phb et non par la Phéa (fig. 9).

Quant aux variations numériques des éléments figurés du sang, elles sont fortement diminuées mais la leucocytose avec lymphopénie et neutrophilie persiste, quoiqu'à un faible degré (fig. 9b).

Sur le plan bioélectrique, on obtient une nette protection contre les éléments pointus, mais des graphoéléments mineurs peuvent subsister sur le tracé normal (fig. 10).

Le terme d'antiépileptiques à effet suppressif pourrait donc être accepté, mais avec les restrictions précitées.

# B. Efficacité des antiépileptiques sur le petit mal expérimental.

Pour la sélection d'antiépileptiques actifs contre le petit mal, nous avons indiqué: le test fluoroacétique de Chenoweth-Ward [89, 518, 520], le test pentétrazolique de Ziskind [534, 535] et le test électrique de Jasper-Monnier [276, 350, 351]. Bien que connues depuis plusieurs années, ces épreuves n'ont pas été utilisées pour des recherches pharmacologiques systématiques et appartiennent encore au domaine de la neurophysiologie. Toman et Goodman affirment même récemment « as yet, there seems to be no adequate laboratory tests for distinguishing drugs wich would be effective against petit mal, although attemps to reproduce the laboratory counterpart of petit mal have not been lacking ». [495.]

Notre expérience ne nous permet pas d'affirmer la valeur pharmacologique de ces tests, mais nous pensons qu'il serait utile d'introduire, dans la pratique courante de la thérapeutique expérimentale, ces épreuves qui ont pu reproduire, chez l'animal, le tracé EEG du petit mal humain, même si le tableau séméiologique est discutable.

Nous tenons à signaler que, ces derniers temps, Monnier et Laue ont effectué certaines recherches pharmacologiques sur les crises d'épilepsies subcorticales du lapin. Le phénobarbital, la phénacémide et la mésantoïne entraînent généralement une dépression de l'électrogénèse des pointes. L'administration de tridione et de phénacémide est suivie de « l'allongement de l'intervalle entre les groupes de pointes et de l'allongement de la composante lente du complexe pointe-onde ». [352.]

Comment alors les médicaments utilisés actuellement contre le petit mal humain ont-ils pris le chemin de la clinique? Simplement parce qu'ils ont montré une certaine efficacité contre les crises du grand mal. Ainsi Richards et Everett [153, 432] ont découvert accidentellement les propriétés antagonistes de la tridione, étudiée dans leur laboratoire comme analgésique. Ils ont trouvé que ce produit se montrait en expérimentation comme un antagoniste dans les crises électriques et chimiques (métrazol, picrotoxine, cocaïne, procaïne, thuyone).

# C. Efficatité des antiépileptiques sur les équivalents psychomoteurs expérimentaux.

Les trois antiépileptiques, testés sur les troubles psychomoteurs coraminiques, donnent des résultats très variables [191, 196].

La diphénylhydantoine est complètement inactive et, en superposologie, elle renforce les composants moteurs.

Le phénobarbital supprime complètement la crise et ceci à une dose extrêmement faible, 5 mg; la phénacétylurée agit de même, mais à une posologie bien supérieure (35 mg).

Tomann et coll. [492], Everett, Tomann [152] sur leur «psychomotor seizure-test» obtiennent au contraire un effet particulièrement puissant de la phénacétylurée. Leurs résultats ne sont toutefois pas confirmés par Brown, Schiffman, Swinyard, Goodman [70, 71]. Ces derniers étudient, par le même test psychomoteur, une série d'antiépileptiques. Ils attribuent, comme nous, la plus forte efficacité au phénobarbital et un effet nul à la diphénylhydantoïne. Selon ces auteurs, la phénacétylurée et la méthyléthylphénylhydantoïne (mésantoïne) n'ont qu'une action médiocre.

Comme on le voit, les données expérimentales sont contradictoires; nous verrons plus loin le jugement porté à leur égard par la clinique.

#### 2. Tolérance des antiépileptiques.

En thérapeutique expérimentale, la puissance absolue d'un produit et sa toxicité, prises isolément, n'ont qu'une valeur relative. Un médicament ne peut être apprécié à sa juste valeur que si l'on rapporte son activité à son effet léthal d'une part, et de l'autre aux troubles secondaires (troubles neuro-toxiques, hépato-rénaux, gastro-intestinaux, cutanés, hématiques, thyroïdiens, etc.) qu'il peut engendrer. Autrement dit, il faut déterminer sa marge de sécurité (tolérance).

Pour pouvoir établir une relation valable entre l'activité et la toxicité des antiépileptiques, nous avons basé l'étude de la marge de sécurité sur l'analyse simultanée, chez le cobaye, des intervalles d'activité et de toxicité de chaque produit, déterminés par la méthode probit. Comme élément de référence, pour l'activité, nous avons pris la suppression de l'état de coma de l'épilepsie électrique.

La connaissance des doses effectives et toxiques, minima, moyenne et maxima ainsi obtenues nous a permis de calculer les index chiffrant cette marge de sécurité.

Nous présentons dans le tableau IV, pour les antiépileptiques étudiés, la valeur des principaux index utilisés en pharmacologie: Index 50, Index thérapeutique, coefficient de danger.

TABLEAU IV.

Index de la marge de sécurité des antiépileptiques.

Index		Phb	Phéa	Dph	Pep
Phénomènes toxiques secondaires	$\begin{array}{ c c }\hline I_{50}\\\hline I_{t}\\\hline G\end{array}$	2,13 0,82 20%	13,82 5,09 0%	1,72 0,28 100%	4,1
Léthalité	$ \begin{array}{c c} I_{50} \\ \hline I_t \\ \hline G \end{array} $	1,6 0%	13,82 15,09 0%	7,97 1,27 1%	4,1

Les divergences que nous constatons nous laissent indécis quant à la conclusion pratique à tirer et en même temps sceptiques sur la valeur théorique de ces index. Ainsi, en ce qui concerne les troubles secondaires du Phb et de la Dph, une question se pose. Sommes-nous en présence d'une marge de sécurité suffisante, comme semble l'indiquer l'index 50, ou, au contraire, cette marge est-elle nulle, comme paraît le montrer l'index thérapeutique?

Ces renseignements contradictoires exigent une préalable mise au point quant à la valeur intrinsèque de chacun de ces index.

 $L'index 50 = DT_{50}/DE_{50}$  a la faveur de la plupart des pharmacologues [54, 70, 220, 221, 222, 478).

Ce coefficient a été tout d'abord choisi parce que les doses 50 pouvaient être, plus aisément que les doses extrêmes, déduites ou interpolées d'un petit nombre d'expériences. Ensuite à cause de sa précision (moindre variabilité de la zone médiane d'une droite).

Il semble toutefois, d'après notre analyse de la marge de sécurité des divers antiépileptiques, qu'il serait souhaitable de lui substituer l'index thérapeutique  $I_t = DT_5/DE_{95}$ .

D'une part, comme nous l'avons déjà remarqué, les méthodes statistiques permettent de calculer avec précision les doses 5 et 95. Les valeurs calculées sont correctes et reproductibles. Leurs limites de variation sont supérieures, il est vrai, à celles de la dose 50, mais elles peuvent également être déterminées avec exactitude

D'autre part, les renseignements fournis par l'index 50 ne sont valables que dans le cas particulier où les droites permettant d'établir la DE<sub>50</sub> et la DT<sub>50</sub> sont parallèles entre elles. Les cas du phénobarbital (fig. 11) et de la Dph (fig. 12) où les droites d'activité et de toxicité ont des pentes différentes, mettent en évidence, comme l'a signalé S. Radouco-Thomas [425], les renseignements erronés que peut donner cet index.

L'index thérapeutique, au contraire, chiffre avec exactitude l'interférence de ces droites.

Enfin, il semble qu'en vue de l'utilisation clinique, l'index thérapeutique ait un sens plus réel que l'index 50. La dose 50 n'est guère parlante, ni utile pour le clinicien qui travaille sur des cas isolés et lui préfère donc les doses minima et maxima.

Le coefficient de danger introduit par Brooks et Gex (67) donne une appréciation exacte de la marge de sécurité, lorsque celle-ci est nulle (1 à 100% de danger). Ainsi, ses valeurs rendaient parfaitement compte du degré d'intrication des zones d'activité et de toxicité du Phb et de la Dph. Mais, si la marge de sécurité est suffisante (0% de danger), elle ne permet pas de faire une distinction entre une marge de sécurité suffisante, bonne ou très bonne.

On voit donc que les divers index ne peuvent être utilisés arbitraitement, ni comparés entre eux dans tous les cas. De plus, l'analyse des données expérimentales a montré que seul l'index thérapeutique donnait toujours une expression juste de la tolérance des divers produits. Nous avons donc choisi cet index pour chiffrer les renseignements fournis par l'expérimentation animale sur la marge de sécurité des antiépileptiques envers les phénomènes toxiques secondaires et envers la léthalité.

A. La marge de sécurité pour les phénomènes toxiques secondaires n'est pas suffisante pour tous les produits étudiés. L'activité du phénobarbital et celle de la diphénylhydantoïne sont grevées toutes deux d'une lourde hypothèque, à savoir l'effet dormitif pour le premier et les troubles neuro-toxiques pour la seconde.

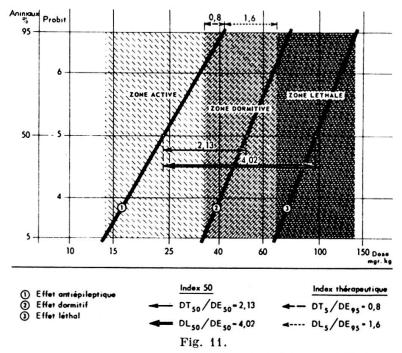
#### Phénobarbital.

Dans la figure 11, nous avons réuni les trois droites représentant respectivement l'effet antiépileptique, l'effet dormitif et l'effet léthal, engendrés par le Phb. Ces droites empiètent les unes sur les autres et délimitent ainsi une série de zones dont l'analyse donne des renseignements utiles sur la marge de sécurité.

La zone active pure s'étale de 13,7 (DE $_5$ ) à 34,8 mg. Elle correspond à une protection croissante contre la crise, mais elle ne s'étend pas jusqu'à la suppression complète. Si l'on se rapporte à la figure 7, on voit qu'à la dose de 34,8 mg, l'aspect de la crise est celui d'une infra-crise: l'animal chute, ébauche quelques convulsions et quelques phénomènes neuro-végétatifs, puis se remet rapidement sur pattes.

La zone dormitive débute à 34,8 mg (DD5). L'action antiépileptique se poursuit et devient complète à 41,8 mg (DE<sub>95</sub>), mais à cette dose, 20% des animaux présentent des phénomènes dépressifs (hypnose, bradypnée, etc.). Dans cette zone, l'action antiépileptique est donc totale, mais elle est doublée d'un état de somnolence.

La zone léthale commence à partir de 67 mg (DL5). A cette dose, tous les animaux sont protégés contre l'électrocrise, 84% d'entre eux sont à l'état d'hypnose et on note 5% de morts. A partir de 87 mg (DT<sub>95</sub>), tous les animaux sont somnolents, 22% d'entre eux succombent. La dose de 141,2 mg entraîne la mort de tous les animaux.



Etude de la marge de sécurité du Phénobarbital.

En abscisse: les doses en milligrammes (échelle log.). En ordonnée: unités probits (pour-cent d'animaux protégés, intoxiqués, morts).

Une vue d'ensemble de ces trois zones montre que la marge de sécurité du phénobarbital envers les phénomènes dépressifs fait défaut, mais qu'envers la léthalité elle est suffisante, quoique faible.

Comme on peut le voir dans le tableau IV, seul l'index thérapeutique et le coefficient G donnent une information exacte sur la marge de sécurité du Phb. Notamment l'index thérapeutique ( $I_t = 0.82$ ) montre que l'effet dormitif s'interfère avec l'activité antiépileptique (fig. 11), mais cette interférence est minime et n'apparaît qu'aux doses entraînant l'abolition presque totale de la crise.

## La diphénylhydantoïne.

Dans la figure 12, nous avons réuni les trois droites construites par la méthode probits.

La première (droite 1) représente la protection que la Dph confère aux animaux soumis à l'électrochoc, les deux autres définissent les phénomènes neuro-toxiques (droite 2) et la léthalité (droite 3) engendrés par la Dph. Comme l'a montré S. Radouco-Thomas [425], ces trois droites délimitent quatre zones:

La zone active pure: zone de la crise partielle.

Dans cette zone, qui s'étale de 8 à 40 mg, l'efficacité du médicament n'est entravée par aucun signe d'intoxication visible. Toutefois son activité antiépileptique n'est pas encore complète.

Certains composants de l'électrocrise (phase tonique, stupeur) sont totalement supprimés ou presque, tandis que d'autres (convulsions cloniques, phénomènes neuro-végétatifs) ne semblent guère touchés (fig. 5).

La Dph montre ici une action sélective, qui n'entraîne pas l'abolition de l'épilepsie expérimentale, mais la réduit seulement à une crise partielle.

La zone mixte: zone de la crise atypique.

Au-dessus de 40 mg, l'activité antiépileptique se poursuit, mais elle semble être plus ou moins unilatérale, ne touchant que l'état de coma qui est aboli pour 140 mg. Les autres phénomènes (convulsions clonico-natatoires, apnée, relâchement sphinctérien) se maintiennent ou sont même renforcés (fig. 5).

Cette action antiépileptique est doublée, en outre, de l'apparition de phénomènes toxiques secondaires (agitation, hyperréflexie, ataxie, convulsions cloniques).

Nous assistons donc, dans la zone mixte, par suite de l'intrication des intervalles d'activité et de toxicité, à la transformation de la crise partielle en une crise atypique.

#### La zone sous-léthale:

Entre 140 et 180 mg, les phénomènes toxiques prennent complètement le dessus.

L'animal est protégé contre l'état de coma, mais il présente de forts troubles d'équilibre.

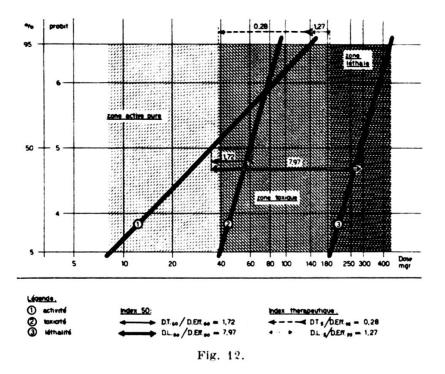
Finalement, on note l'apparition du syndrome de rigidité décérébrée.

#### La zone léthale:

Cette zone comprend les doses au-dessus de 180 mg. La dose de 430 mg entraîne pratiquement la mort de tous les animaux.

Une vue d'ensemble de ces quatre zones montre que:

La marge de sécurité envers les phénomènes toxiques secondaires est nulle; l'intrication de l'efficacité et des troubles neuro-toxiques survient très rapidement; les doses, non entachées d'effet toxique, n'entraînent que la suppression de la phase tonique et du coma flasque (fig. 5). Les autres composants moteurs et végétatifs subsistent encore quand les phénomènes neuro-toxiques apparaissent (fig. 12);



Etude de la marge de sécurité de la Diphénylhydantoïne.

En abscisse: les doses en milligrammes (échelle log.). En ordonnée: unités probits (pour-cent d'animaux protégés, intoxiqués, morts.

La marge de sécurité de la mortalité est suffisante. Si nous examinons les coefficients que nous ont fournis les divers index pour les rapports toxicité/activité et léthalité/activité pour la Dph, nous remarquons que (comme pour le Phb) seuls l'index thérapeutique et le coefficient G donnent des renseignements réels sur la tolérance de la Dph.

#### La phényléthylacétylurée.

La phényléthylacétylurée se distingue de ces deux médicaments par l'absence d'effets toxiques jusqu'au voisinage des doses quasi mortelles.

L'échelle des doses se répartit en deux zones (fig. 13):

La zone active débute à 28,51 mg. Elle correspond à une protection de plus en plus complète qui devient totale chez tous les animaux pour 96 mg.

La zone léthale ne commence qu'à partir de 485 mg (DL<sub>5</sub>); les doses actives ne risquent point d'entraîner d'effet léthal.

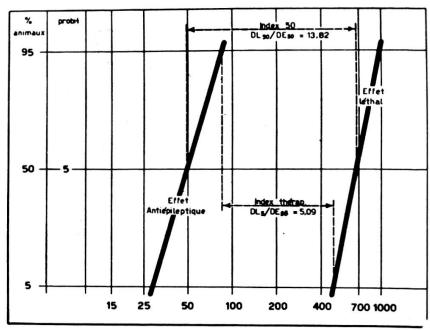


Fig. 13.

Etude de la marge de sécurité de la Phényléthylacétylurét.

En abscisse: les doses en milligrammes (échelle log.). En ordonnée: unités probits (pour-cent d'animaux protégés, intoxiqués, morts).

Donc, pour la phényléthylacétylurée, la marge de sécurité est bonne tant envers les phénomènes toxiques secondaires qu'envers la léthalité.

C'est ce que confirment les valeurs des index 50 ( $I_{50} = 13,82$ ) et thérapeutique ( $I_t = 5,09$ ) ainsi que celle du coefficient G (G = 0%).

## La phényléthylhexahydropyrimidine-dione.

Comme nous l'avons déjà signalé (fig. 6), nous n'avons jamais pu obtenir, avec la Pep, une protection totale chez le cobaye contre la crise épileptique expérimentale électrique. Il ne nous a donc pas été possible de tracer la droite d'activité (pour-cent d'animaux protégés/dose).

Toutefois, nous pouvons présenter une évaluation approximative de la marge de sécurité de ce produit, en nous basant sur les faits suivants:

- la dose 175 mg est celle qui engendre l'effet entiépileptique maximum;

- l'accroissement des doses n'entraîne pas d'effet toxique;
- la dose léthale minima est de 901,5 mg.

On peut donc conclure que la marge de sécurité relative de la Pep est grande. L'index thérapeutique basé sur cette estimation relative aurait pour valeur:

$$I_t = 901,5/175 = 4,1.$$

Il est donc 2,5 fois supérieur à celui du Phb. Bogue et Carrington [54] trouvent, pour la Pep, une marge de sécurité, exprimée en I<sub>50</sub>, vingt fois supérieure à celle du phénobarbital. De même Goodman, Swinyard, Brown, Schiffman, Grewal et Bliss [222] l'ont trouvée respectivement 22 et 18 fois supérieure, chez la souris et le rat, à celle du Phb.

Mais la marge de sécurité de la Pep est entravée par l'apparition de la cristallurie. En effet, Bogue et Carrington identifient dans l'urine du rat des cristaux de phényléthylmalonyldiamide, produit du métabolisme de la Pep, plus toxique et moins actif que cette dernière. Cette cristallurie a aussi été signalée par Goodmann et coll. [222] chez la souris pour les fortes doses (DT 50 = 1120 mg) et chez le rat pour des doses modérées (25 mg).

B. La marge de sécurité pour la léthalité est suffisante pour les quatre produits cités. La comparaison des doses léthales 50 montre la Dph, la Phéa et la Pep comme étant 3 fois, 7 fois et 12 fois moins toxiques que le Phb (tabl. V).

Tableau V.

Doses léthales des antiépileptiques.

	Phb	Phéa	Dph	Pep
$\mathrm{DL}_{5}$	67	485	181	901
DL <sub>50</sub>	97	681	280	1180
$\mathrm{DL}_{95}$	141	959	432	1450
I <sub>50</sub>	1	3	7	12

L'examen des index thérapeutiques (tabl. IV) montre que la marge de sécurité de la Dph est néanmoins inférieure  $(I_t = 1,3)$  à celle du Phb  $(I_t = 1,6)$ . On remarque également que la tolérance de la Pep  $(I_t = 4,1)$  est inférieure à celle de la Phéa  $(I_t = 15,09)$ .

# III. QUELLE EST LA VALEUR DES RENSEIGNEMENTS EXPÉRIMENTAUX ?

Confrontation des données expérimentales et cliniques.

Bien que les données sur l'efficacité et la tolérance fournies par la thérapeutique expérimentale soient riches en renseignements, toute extrapolation de l'expérimentation en clinique doit être faite avec une extrême prudence. C'est l'application chez l'homme qui tranche finalement le problème.

Nous allons donc effectuer cette confrontation pour la médication des différents paroxysmes centro-encéphaliques: grand mal, petit mal et forme psychomotrice.

Ce tête-à-tête sera doublement utile. D'une part, il permettra la validation de nos méthodes et de nos résultats; d'autre part, il pourrait fournir des données, pour une base rationnelle, à la thérapeutique clinique, quelquefois sujette à l'empirisme.

## 1. Médication du grand mal.

Comme l'ont rapporté dans leurs travaux Cheymol [91], Frommel, Radouco-Thomas, Gold et coll. [187, 188, 191, 193, 416], De Morsier [359], Toman, Goodmann [493, 495], la médication de base, dans le haut mal, est représentée en grande partie par les uréides à cycle fermé (barbituriques et hydantoïnes, associés entre eux ou aux bromures) et, dans une faible mesure, par les récents antiépileptiques de synthèse: les acylurées [154, 155, 219], l'hexahydropyrimidine-dione [54, 241], les succinimides [87, 347, 348] et le N-benzyl-β-chloropropionamide [245].

Nos comparaisons, dans ce travail, se limitent aux chefs de file des quatre principaux groupes: phénobarbital (barbituriques), diphénylhydantoïne (hydantoïnes) phényléthylacétylurée, phénacétylurée (acylurées) et phényléthylhexahydropyrimidine-dione (pyrimidine-dione).

#### A. Le phénobarbital (antiépileptique narcotique).

En clinique, le Phb est encore actuellement considéré comme « le pain quotidien » des épileptiques [36, 91, 153, 187, 191, 326, 359, 391, 436, 495). Il supprime ou diminue considérablement, suivant le sujet, la sévérité et la fréquence des attaques. L'administration par toutes les voies est possible; la voie orale est préférable. La dose moyenne per os est de 20-40 cg pro die, fractionnée en deux-trois prises: quelquefois une seule prise suffit [391], ce qui montre une assez longue durée d'action de ce produit.

Quant à sa tolérance, le Phb présente une marge de sécurité bonne envers la léthalité, mais quasi nulle envers les phénomènes dépressifs.

L'intrication des doses effectives et des doses dormitives conduit au petit gardénalisme. Une régression spontanée ou l'adjonction simultanée de stimulants du SNC tels que l'amphétamine, la caféine, la strychnine, etc. peuvent néanmoins permettre la continuation de son administration. Les accidents du grand gardénalisme (troubles dermiques, adénites, hyperpyrexie) sont beaucoup plus rares.

La diminution des doses et l'association avec les hydantoïnes ou les bromides, ou surtout les acylurées est très souvent fructueuse. Mais cette diminution, ou cette association, doit se faire progressivement «par paliers», une suppression brutale entraînant le syndrome d'abstinence (status épilepticus).

Ce syndrome n'est pas lié à la maladie épileptique. Il a pu être mis en évidence par Kalinowski [281], chez l'homme normal, et serait lié à l'action narcotique du Phb sur le métabolisme cérébral intermédiaire.

Aucun cas d'intoxication aiguë n'a été signalé à la posologie habituelle. La mort par le Phb est accidentelle ou provoquée après l'ingestion de fortes doses (coma barbiturique).

Les contrôles expérimentaux effectués sur le Phb vont de pair avec les données cliniques, tant en ce qui concerne l'efficacité quasi complète envers le grand mal (fig. 7) que la tolérance: bonne envers la léthalité et nulle pour les phénomènes dépressifs (fig. 11).

De même, une longue durée d'action a été remarquée en expérimentation.

Comme chez l'homme, l'interruption brusque de l'administration chronique de ce produit entraîne le syndrome d'abstinence, observé par nous chez le cobaye [414] et par Frazer et Isbel chez le chien [173].

#### B. Les acylurées.

L'étude clinique de la phénacétylurée (Pha) signale que cette substance se montre active envers le grand mal à une posologie quotidienne de 2,5 g, répartis en cinq prises [207, 285]. L'administration s'effectue par voie orale, ce produit étant insoluble.

Tyler et King [506] montrent que 70% des malades atteints du grand mal ont bénéficié de ce traitement alors que les 30% restant n'ont pas présenté d'amélioration, soit par suite d'un manque d'efficacité, soit à cause des troubles secondaires qui ont nécessité l'arrêt prématuré du traitement.

D'autres auteurs [92, 172, 285, 309, 467] citent des résultats cliniques favorables mais accompagnés de phénomènes secondaires gênants, qui exigent une surveillance médicale astreignante.

Quant à la phényléthylacétylurée (Phéa), les travaux cliniques de Walter [515], Levi-Bianchini [308], Ruggeri-de Sanctis [446], Sorel-De Smedt [468] lui attribuent une nette efficacité sur le grand mal. Dans la statistique de Lutz [324], plus de 50% des malades ont bénéficié de cette thérapeutique. Il faut remarquer qu'il s'agissait, en général, d'épilepsies graves, résistant aux antiépileptiques classiques. Les doses moyennes per os sont de 1-1,5 g pro die, en quatre ou cinq prises.

Quelques légers troubles gastriques (inappétence), psychiques (agitation anxieuse), hématiques (faible leucopénie), qui ont disparu par la diminution des doses, ont été signalés. Aucun des troubles graves, hépatiques ou sanguins, signalés avec la Pha, n'a été observé.

Aucun cas mortel n'a été enregistré avec ces deux produits, à la posologie habituelle.

Comme nous l'avons déjà exposé dans un travail antérieur [409], l'utilisation des acylurées serait plus féconde en association avec le phénobarbital ou la diphénylhydantoïne. Une association standard dans ce sens a été réalisée par Gold [219] dans le trinuride. La diminution de la posologie pour l'ensemble des médicaments entraîne une meilleure tolérance et vraisemblablement une action synergique.

La confrontation avec les données expérimentales montre, pour les acylurées, une certaine discordance.

En effet, ces produits suppriment, en expérimentation, dans 100% des cas, le paroxysme expérimental du grand mal (fig. 8), tandis qu'en clinique leur action est moins évidente et moins générale.

La durée d'action de ces deux acylurées est courte (3-5 h). L'expérimentation l'a mise en évidence et la clinique l'a confirmée (cinq prises pro die).

En ce qui concerne la tolérance, le problème se pose différemment suivant le produit considéré. Aux doses uniques maximales (DE<sub>95</sub>), ni l'un ni l'autre de ces produits n'entraîne de phénomènes toxiques secondaires. En administration chronique l'un d'eux, la Pha, engendre, comme l'ont montré Gold, Frommel, Radouco-Thomas et coll. [219], une série de troubles toxiques. Everett-Richards [154, 155] n'ont pas rencontré ces troubles chez le rat.

La clinique, comme nous l'avons vu plus haut, a porté son jugement en confirmant l'agressivité de la Pha et la bonne tolérance de la Phéa.

Ces deux médicaments présentent une bonne marge de sécurité pour la léthalité, en clinique comme en expérimentation.

# C. La diphénylhydantoïne.

Les données cliniques, tout en étant très riches en renseignements, sont souvent contradictoires au sujet de la Dph [14, 36, 37, 38, 39, 40, 55, 63, 76, 147, 224, 231, 293, 305, 323, 326, 340,

401, 437, 438, 447, 489, 494]. Utilisée à une posologie quotidienne de 20 à 50 cg per os, son activité antiépileptique ne semble pas de type suppressif; en général, elle diminue l'aspect et l'intensité des crises.

De plus, la marge de sécurité entre la dose active et la dose toxique est très faible sinon nulle. Le clinicien connaît tous les désordres nerveux (tremblements, ataxie, troubles de la mémoire, diplopie, cutanéo-muqueux et digestifs) qu'engendre ce médicament. Ces effets secondaires commandent souvent l'interruption du traitement. Mais il faut remarquer que la suppression de la Dph n'entraîne pas, comme celle du Phb, une recrudescence de l'accès convulsif.

Toutes ces observations cliniques peuvent être facilement comprises à la lumière des résultats expérimentaux.

La connaissance de l'action antiépileptique partielle de la Dph (fig. 5), de sa marge de sécurité quasi nulle (fig. 12), peut servir de base pour envisager une utilisation plus rationnelle de ce médicament. Comme l'a montré S. Radouco-Thomas [425], il semble inutile d'augmenter la dose en vue d'obtenir la suppression de la crise. C'est un acte purement gratuit qui risque seulement d'entraîner tout le cortège des phénomènes neuro-toxiques. Il serait plus judicieux d'employer la Dph en association soit avec des barbituriques (phénobarbital, mébaral), soit avec d'autres hydantoïnes (mésantoïne, thiomédan) et surtout avec les acylurées (phényléthylacétylurée ou phénacétylurée).

L'action sélective de ce produit sur la phase tonique permet d'envisager une autre application clinique, à savoir son utilisation dans l'électrochoc thérapeutique [34, 394]. Tenant compte de ce que l'accès convulsif, surtout la phase tonique, peut être la cause de certains accidents (fracture), d'une part, et que l'action thérapeutique semble liée plus à la présence de l'état de coma et des phénomènes neuro-végétatifs qu'à l'accès paroxystique, d'autre part, nous suggérons l'utilisation régulière de ce produit pour éliminer le composant tonique de l'accès convulsif. En effet, par son action sélective sur ce composant, dès les faibles doses ne touchant que peu ou pas l'état de coma

et les phénomènes neuro-végétatifs, la Dph semble particulièrement indiquée.

#### D. La phényléthylhexahydropyrimidine-dione.

Les données cliniques sont encore insuffisantes pour juger d'une façon nette son action.

Les travaux récents de Handley-Stewart [241]., effectués sur des épileptiques, signalent, avec des doses de 1,6 g pro die, dans 73% des cas une diminution du nombre et de la sévérité des crises du grand mal, et dans 27% des cas sa suppression totale.

A cette posologie, certains malades ont présenté des troubles toxiques tels que: érythème morbiliforme, nausées, vertiges, troubles d'accommodation, nystagmus. Avec 2 g de produit (pro die), de la dysarthrie et de l'ataxie ont été observées et le traitement a du être suspendu.

Goodmann et coll., étudiant l'action de cette même substance sur le grand mal humain et dans l'électrochoc thérapeutique, ne trouvent pas une action de type suppressif; l'électroconvulsion est transformée en une électroabsence. Ces auteurs citent les mêmes troubles secondaires que Handley et y ajoutent des œdèmes déclives.

La confrontation clinico-expérimentale confirme l'action antiépileptique de type partiel que nous avons signalé en expérimentation (fig. 6).

Mais la toxicité semble augmentée chez l'homme. En effet, tandis qu'en expérimentation animale la marge de sécurité est bonne, chez l'homme il y a une intrication entre les doses à pouvoir antiépileptique et celles entraînant des phénomènes toxiques secondaires.

### 2. Médication du petit mal.

Dans le petit mal humain, toute la médication antiépileptique classique à base de barbituriques et d'hydantoïnes s'est avérée pratiquement sans résultats. On ne signale pas non plus une action suspensive de la Pep [241]. Les amino-alcools sympathicomimétiques tels que l'éphédrine et l'amphétamine peuvent agir dans certains cas.

Mais ce sont la phénacétylurée et bien plus encore les dérivés oxazolidines-diones (tridione et paradione) qui ont montré une action quasi-spécifique [73, 153, 223, 430, 490, 512]. Les phénomènes cliniques sont fortement jugulés, surtout les absences, moins les troubles somato-moteurs (akinésies, myoclonies).

La normalisation du tracé EEG est, par contre, plus difficile à atteindre, surtout en présence des épreuves d'activation (hyperpnée, stroboscopie).

La tolérance des oxazolidines-diones est minime à la posologie habituelle (1-2 g pro die). Des phénomènes secondaires tels que la photophobie, des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées pouvant aller jusqu'à la dermatite exfoliatrice généralisée et particulièrement l'atteinte du système hématopoiétique (anémie aplastique, panmyélophtisie) sont à craindre.

Des contrôles rigoureux cliniques et de laboratoire doivent donc accompagner d'une façon systématique l'administration de ces produits.

L'absence d'une évaluation expérimentale de l'efficacité sur des tests propres au petit mal nous prive, à l'heure actuelle, d'une confrontation avec les données cliniques. Nous tenons néanmoins à préciser que lors des contrôles effectués sur le grand mal expérimental électrique, nous n'avons pas observé d'action antagoniste de la tridione. Au contraire, Richards-Everett [153] et Kaufman [284] attribuent aux oxazolidines-diones un effet suspensif envers le grand mal qui n'a pas trouvé de confirmation en clinique. On a même remarqué, dans les cas de petit mal associé au grand mal, une aggravation de ce dernier après l'administration de tridione.

Il semble qu'il serait raisonnable, pour éviter de telles complications, d'associer préventivement le Phb ou la Dph aux oxazolidine-diones [391].

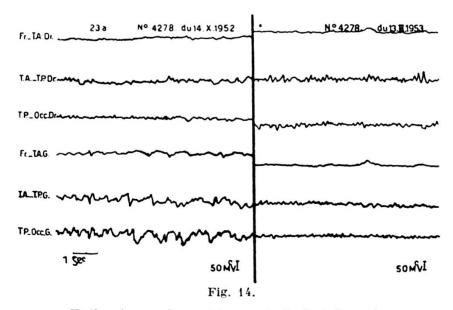
# 3. Médication de la forme psychomotrice.

En ce qui concerne la forme psychomotrice, la confrontation avec *la clinique* est nettement défavorable au contrôle expérimental.

L'épilepsie humaine psychomotrice bénéficie d'une thérapeutique suspensive, sans que celle-ci ait un caractère spécifique.

Les barbituriques sont sans effet; ils aggravent même, dans certains cas, la crise. Une action assez pâle et sporadique a été enregistrée avec les dérivés oxazolidines-diones.

Par contre, les hydantoïnes (la Dph et la méthylphényléthylhydantoïne), administrées isolément et surtout en association, ont donné des résultats favorables. Sorel et coll [468] ont trouvé récemment une application remarquable des acylurées dans l'épilepsie temporale (fig. 14). Leurs résultats montrent que la phényléthylacétylurée présente une efficacité aussi grande que la phénylacétylurée pour une marge de sécurité de beaucoup supérieure [468].



Epilepsie psychomotrice après l'administration de la Phényléthylacétylurée (d'après Sorel-de Smedt).

Cette thérapeutique ne concorde nullement avec les renseignements fournis par l'expérimentation. Nous avons vu en effet que les deux tests utilisés, le test psychomoteur de Toman et la crise coraminique, montrent le Phb comme la substance la plus active, la Dph comme dépourvue de toute activité et les acylurées comme agissant médiocrement.

Nous devons donc conclure que les tests psychomoteurs utilisés actuellement en expérimentation animale n'ont qu'une valeur illusoire. Les renseignements qu'ils fournissent sont opposés à l'observation clinique. Ils ne permettent donc pas une sélection préalable des antiépileptiques psychomoteurs.

Jugés sous l'optique thérapeutique, ces épreuves ne nous semblent représenter que des infra-crises de type grand mal.

La recherche d'autres tests répondant à la double exigence neuro-pathologique et thérapeutique s'impose.

#### IV. PROBLÈMES ADJOINTS

Dans le cadre de l'étude de la médication antiépileptique symptomatique, plusieurs problèmes devraient encore être discutés.

- 1. Le métabolisme des antiépileptiques;
- 2. Le point d'impact des antiépileptiques;
- 3. La relation existant entre la structure chimique de ces produits et leurs caractéristiques d'activité et de toxicité.

Ces problèmes feront l'objet d'un travail ultérieur; nous ne ferons donc que les effleurer ici.

# 1. Métabolisme des antiépileptiques.

Dans les chapitres antérieurs, nous avons discuté le degré d'action (puissance) et la tolérance des antiépileptiques. Les recherches concernant le destin de ces produits dans l'organisme: l'absorption, la distribution et particulièrement la concentration au niveau du SNC, la transformation du complexe avec des substances réceptrices, la détoxication hépato-rénale, l'élimination, etc., sont encore à leurs débuts [12, 44, 45, 46, 74, 75, 106, 109, 141, 165, 210, 263, 264, 292, 294, 330, 331, 353, 428, 429, 433, 481, 484, 485, 486, 499, 511].

Nous nous sommes limités à une étude indirecte du métabolisme des antiépileptiques sous forme d'évaluation de leur durée d'action (fig. 15). En effet, la durée d'action est inversément proportionnelle à l'absorption, à la dégradation métabolique et à l'élimination des produits. Frommel, Radouco-Thomas, Gold et coll. [190, 191, 416, 417, 425] ont montré qu'en expérimentation les doses uniques (DE<sub>95</sub>) de phénobarbital et de diphénylhydantoïne ont une longue durée d'action (actives encore après 24 heures), tandis que les acylurées (Phea et Pha) et la Pep ont une durée plus courte (inactives après 24 heures).

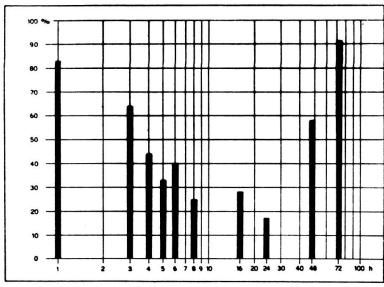


Fig. 15.

Durée d'action de la Diphénylhydantoïne (raccourcissement de l'état de coma en fonction de l'horaire).

En abscisse: les heures (échelle log).

En ordonnée : la durée de l'état de coma en % de l'étalonnage.

Ces renseignements sont très précieux pour la répartition des doses en clinique et pour l'établissement d'éventuelles associations [189, 190, 191, 409, 416, 417, 425].

Les produits que nous avons étudiés semblent agir en tant que tels dans l'organisme et non sous forme de métabolites, comme c'est le cas pour le mébaral (éthylphénylméthylmalonylurée) et la mésantoïne (éthylphénylméthylhydantoïne) qui conduisent par déméthylation à la formation de phénobarbital et de nirvanol [74, 75].

L'éventualité de la transformation du phénobarbital et des hydantoïnes (uréides à cycle fermé) en acylurées, n'a pas donné de confirmation évidente.

# 2. Point d'impact des antiépileptiques.

Quelles sont les structures du SNC mises en branle lors des différents paroxysmes et comment les antiépileptiques assurentils leur protection ?

### A. Mécanisme des paroxysmes.

Une vue d'ensemble des différentes données cliniques et expérimentales suggère que les crises épileptiques sont la conséquence de l'allumage d'un foyer épileptogène suivi d'un processus d'extension secondaire [254, 279, 280, 362, 391, 499, 514].

Ce mécanisme a pu être suivi assez nettement dans les épilepsies focalisées corticales, tant chez l'homme que chez l'animal.

L'exemple typique, étudié par Jasper [391], est fourni par la post-décharge électrique, fac-similé du paroxysme clinique du foyer épileptogène cortical spontané. En fonction de l'intensité du stimulus, l'afterdischarge primaire peut rester un processus local, caractérisé par une activité de foyer et une activité de projection (potentiels évoqués) ou devenir un processus expansif, correspondant à des afterdischarges secondaires.

Pour les épilepsies centro-encéphaliques, il semble qu'il faille également admettre l'existence d'un « primum movens ».

L'analyse électrographique de quelques épilepsies expérimentales confirme cette théorie.

On remarque une forte similitude de l'EEG du grand mal pentétrazolique avec la post-décharge électrique décrite par Jasper. Après une première phase d'activation asynchronique du type de la réaction de blocage chez l'homme, une double phase de décharges rythmiques hypersynchroniques et de décharges discontinues (groupes de pointes) correspond à l'afterdischarge moteur tonico-clonique. Enfin une période exhaustive et une période de récupération caractérisent la période post-paroxystique.

Le même type d'inscription est obtenu dans l'électrocrise liminale.

L'hypersynchronie bilatérale et symétrique de ces attaques majeures et de ces attaques mineures (fig. 4) serait un argument en faveur d'un centre entraîneur unique et médian, situé à la base du cerveau, dans la formation réticulaire thalamique [391] aux abords du 3<sup>me</sup> ventricule [82, 112, 113, 126, 204, 242, 386, 389, 391, 436, 450, 451].

Jackson [274], appliquant à la neurologie les notions exposées par Spencer [469] dans les « Principles of Psychology » (1857) sur la hiérarchie des centres nerveux, entrevoit déjà l'existence et la topographie de ce centre « the discharge begins in the very highest centers of the neuronal hemisphere, that is to say in the anatomical substrate of consciousness ».

Les lignes de force de De Morsier [358] expliquant l'apparition du coma et la commotion cérébrale dans le choc traumatique, offrent une preuve réelle de la topographie basale du centre de la perte de conscience. Ce centre, responsable de l'intégration de l'activité cérébrale [388], serait superposable au centre du sommeil de Hess [259] ou au centre de la veille de Harrison [243]. Il a été appelé par Cerletti [80, 82] le « commutateur de tous les processus somato-biologiques » et par Clovis Vincent la « conscience végétative » ou le « noyau central de l'organisme » [508].

Des éléments électrophysiologiques, dont nous ne citerons que les principaux, appuient cette hypothèse:

- 1. Le travail de pionniers de Morison-Dempsey [356, 357] et surtout les recherches de Moruzzi et Magoun [363] ont mis en évidence le rôle du thalamus dans le contrôle du rythme normal de l'écorce.
- 2. Les expériences de Grinker et Serota [232, 233] ont montré que les phénomènes électriques du thalamogramme précèdent ceux de l'électrocorticogramme dans la chronologie des phénomènes.

 La stimulation focalisée du système intralaminaire thalamique (nucleus centralis médialis) reproduit, selon Hunter-Jasper [269, 270] le petit mal ou le grand mal en fonction de l'intensité du stimulus.

La mise en branle de ce centre thalamique entraînerait l'allumage d'emblée du SNC et du système hypophyso-cortico-adrénalinien.

Par quelque mécanisme que ce soit: inhibition, libération, excitation, etc. [80, 82, 102, 197, 274, 361, 441, 494, 495], nous assistons ensuite, dans le grand mal, à l'apparition d'un syndrome végétatif aigu diencéphalitique et d'un syndrome tonico-clonico-natatoire d'origine encore discutée [5, 19, 237, 238, 360, 361, 397, 435]. Des phénomènes atténués, végétatifs et somato-moteurs (akinésie, myoclonies, automatisme moteur), de topographie moins bien délimitée, peuvent succéder dans le petit mal à la forme psychomotrice.

Le déclanchement des mécanismes adréno-pituitaires entraîne le syndrome humoral cité <sup>1</sup>. Dans les paroxysmes épileptiques, il se produirait, comme dans la réaction d'alarme de Selye [115, 452, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 488] une décharge de stéroïdes cortico-surrénaux (gluco- et minéralocorticoïdes), à la suite d'une hypersecrétion d'ACTH.

Y a-t-il une relation directe entre la décharge neuronale et le stress induit au niveau du système endocrinien?

Le problème, comme le remarque Magoun [325], a été assez contreversé [78, 134, 226, 235, 268, 502]. Le fait est que les manifestations du syndrome humoral disparaissent par ablation de l'hypothalamus [268], de l'antéhypophyse et des capsules surrénales [452], tandis que l'administration de 25 mg d'ACTH les reproduit presque intégralement.

Une contribution essentielle a été apportée récemment par les travaux de Porter [397] qui, en enregistrant l'activité électrique de l'hypothalamus lors de l'administration des

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Divers auteurs [129, 131, 132] attribuent au travail musculaire certaines modifications du syndrome humoral. Cependant la présence de ces perturbations dans la simple absence et dans l'électroencéphalographie gazeuse [112, 114] confirme leur origine diencéphalique.

agents stressogènes (adrénaline), a mis en évidence le rôle primaire de la région mammillaire dans la secrétion de l'ACTH.

Le problème inverse a également été envisagé: les états de stress [27, 28], l'hyperactivité cortico-surrénalienne [138, 151, 164, 296] entraîneraient-ils l'apparition de crises? Les observations sont très limitées et contradictoires.

En résumé, les paroxysmes épileptiques semblent mettre en branle un dispositif nerveux concrétisé principalement par l'attaque comato-convulsivo-végétative et par le syndrome bioélectrique et un dispositif endocrinien <sup>1</sup> de type réaction d'alarme de Selye, probablement hypophyso-cortico-surrénal, objectivé essentiellement par le syndrome humoral.

### B. Mécanisme d'action des antiépileptiques

Comment la médication antiépileptique symptomatique agit-elle sur ce complexe mécanisme neuro-endocrinien?

Comme nous venons de le voir, l'étude physiopathologique est en pleine évolution. Aussi l'examen du mode d'action des antiépileptiques ne permet guère une conception unitaire. Pensield et Jasper affirmaient récemment: « the means by which some chemical substance protects the nervous system against convulsions is still unknown, though a number of theories have been proposed » [391].

Il faut donc se contenter de la présentation d'une série de faits encore assez disparates. Nous essayerons au moins de grouper ces connaissances dans le cadre des deux dispositifs précités.

¹ Une remarque s'impose: la classification que nous avons adoptée, par souci de clarté, en dispositif nerveux et dispositif endocrinien ne doit pas être prise dans le sens rigide, car on connaît la forte intrication des mécanismes de l'hypothalamus et de l'hypophyse, « véritable complexe neuro-glandulaire » [113, 246, 247]. De plus, un certain contrôle neural de l'adénohypophyse serait effectué par le système autonome [93, 97, 98, 247] représenté par le parasympathique (grand nerf pétreux superficiel) et le ganglion cervical supérieur. Les recherches de Porter [397] que nous venons de signaler en sont une preuve éclatante.

Action sur le dispositif nerveux:

Sur quelle structure et à quel moment agissent les antiépileptiques ?

Une première source d'information est représentée par l'étude des variations des signes visibles du paroxysme épileptique (le syndrome comato-convulsivo-végétatif).

Nous avons montré [416, 417] que certains antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénacétylurée et la phényléthylacétylurée protègent, en expérimentation, l'ensemble des structures entraînées par le paroxysme épileptique. D'autres, tels que la diphénylhydantoïne [23, 187, 190, 191, 193, 425, 495], la phényléthylhexahydropyrimidine-dione [54, 417] agissent plus sélectivement et n'assurent qu'une protection partielle.

Goodman, Grewal, Brown et Swinyard [220], étudiant l'effet d'une série d'antiépileptiques sur les crises maximales électriques et pentétrazoliques, supposent que les barbituriques, les acylurées et les oxazolidines-diones agissent tant sur la sensibilité du stimulus épileptique que sur l'extension du processus. Les dérivés des hydantoïnes n'inhiberaient que ce dernier facteur.

L'étude des phénomènes électrophysiologiques par l'utilisation de moyens d'activation physico-chimique [198, 431, 515] et de microélectrodes, fournirait des renseignements plus précis et plus directs concernant le contrôle effectué par les antiépileptiques sur le foyer épileptogène ou sur le mécanisme d'extension. Les données sont très réduites. En général, on a observé que les antiépileptiques, ayant une action contre le grand mal, tels que le phénobarbital, la phénylacétylurée et la méthyléthylphénylhydantoïne (mésantoïne), protègent les neurones contre les décharges de haute fréquence; la diphénylhydantoïne étant la plus active. Par contre, la triméthadione est sans action [163, 225, 480, 491].

Une troisième source, peut-être encore plus fructueuse, pour caractériser le mode d'action des antiépileptiques, serait donnée par l'analyse spatiale et temporelle des équivalents biochimiques de l'activité neuronale. Quelques tentatives dans ce sens sont faites dans la deuxième partie de ce chapitre.

Action sur le dispositif endocrinien.

En ce qui concerne le mode d'action des antiépileptiques sur le dispositif endocrinien, nous constatons simplement que ces produits (le phénobarbital et la phényléthylacétylurée) ont une action antistress très significative.

Comment et où se fait ce blocage?

Au niveau du «pace-maker» hypotalamique ou sur le système endocrine?

A l'étage supérieur de l'hypophyse ou à l'étage inférieur du cortex surrénal ?

Quelques travaux [150, 472, 473, 501, 502, 528, 529] ont été réalisés concernant la corrélation entre les cortico-stéroïdes et les anticonvulsivants. Il serait intéressant d'aborder le problème dans son ensemble.

### 3. Relation structure/activité-toxicité.

Un problème délicat se pose encore, celui de la relation existant entre la structure chimique des antiépileptiques et leur action pharmacologique.

Deux aspects seront envisagés:

- --- structure chimique et activité antiépileptique;
- structure chimique et phénomènes toxiques secondaires.

Structure et activité antiépileptique.

Il semble que les principaux antiépileptiques de synthèse contiennent comme dénominateur commun [91, 482, 499] une chaîne comportant 3 C, 2 O, 1 N reliés entre eux comme suit:

Ce squelette de base se trouve (fig. 16) dans les uréides à cycle fermé: barbituriques (phénobarbital, mébaral, rutonal), hydantoïnes (diphénylhydantoïne, mésantoïne, nirvanol), oxazolidines (tridione et paradione) ainsi que dans les uréides à cycle ouvert (phényléthylacétylurée et phénacémide). On le rencontre également dans le méthyl-phényl-succinimide qui s'est montré actif, en clinique, contre le petit mal.

Ce squelette serait responsable de l'activité antiépileptique de ces divers corps.

Il reste encore à déterminer si cette chaîne commune intervient dans la distribution des charges électriques (polarité de la molécule) ou si elle joue un rôle par la distribution spatiale de ses atomes ou enfin si elle agit en tant qu'élément de liaison entre la molécule tout entière et les récepteurs biologiques.

Nous ne pouvons qu'aligner certaines constatations.

En ce qui concerne le carbonyl uréique, Hazard, Cheymol et coll. [252, 253, 254, 255, 256] ont montré avec les thiohydantoïnes (thiomedan ou posédrine) que le remplacement du groupe polaire — CO par un autre groupe polaire isostère (— CS) ne supprime pas l'activité antiépileptique.

D'autre part, par hydrogénation de ce même carbone, on obtient le noyau hexahydropyrimidine-dione (fig. 16) qui est à la base de la mysoline. La persistance du pouvoir antiépileptique dans ce produit, malgré le remplacement de la fonction cétone par le groupe non polaire — CH<sub>2</sub> semble indiquer que le groupe — CO intervient fortement en tant que facteur responsable de la configuration spatiale de la molécule. Il semble toutefois que, si la présence d'une fonction cétone n'est pas indispensable, elle contribue (plus que le dérivé thio-homologue) à une augmentation de l'activité antiépileptique.

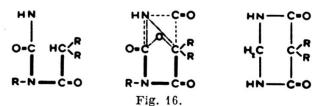


Schéma des noyaux et de la chaîne active des antiépileptiques étudiés.



De même la présence d'un groupe carbonyl en C renforce l'activité contre l'électrochoc.

Nous tenons à souligner la présence en  $C_5$  dans le phénobarbital, la phényléthylacétylurée, la phénacétylurée, la diphénylhydantoïne, la phényléthylhexahydropyrimidine-dione et la

méthylphényl-succinimide d'un radical phényl. Toman et Goodman [495] ont déjà signalé l'intervention efficace de cette substitution, qui sans être indispensable, augmente l'activité antiépileptique.

En ce qui concerne la partie supérieure du schéma, la structure optimale n'a pas encore été définie, d'autant plus que l'introduction des acylurées a montré que la fermeture du cycle n'est pas indispensable.

En prenant comme élément de référence l'antiépileptique le plus classique (polyv alence, puissance, durée) qu'est le phénobarbital (Phb), nous tentons de reconnaître quelles sont les conséquences thérapeutiques issues des changements de structure.

- 1. Le passage du cycle malonylurée (Phb) au cycle hydantoïne (Dph) entraîne une diminution du pouvoir antiépileptique. L'accès paroxystico-comateux classique est remplacé par une électroconvulsion atypique. Les effets dépressifs sont absents, mais d'autres phénomènes neuro-toxiques guettent le sujet dès la posologie normale.
- 2. L'ouverture du cycle malonylurée (Phb) qui conduit aux acylurées (Phéa et Pha) ne modifie pas les vertus antiépileptiques. Comme l'ont montré Gold, Frommel, Radouco-Thomas et coll. [219], la Phéa supprime intégralement la crise de grand mal expérimental électrique. L'utilisation pour juguler la crise de doses relativement élevées (DE $_{95}=96$  mg) est largement compensée par l'absence des phénomènes dépressifs qui caractérisent le Phb.
- 3. Le passage du cycle malonylurée au cycle hexahydropyrimidine-dione entraîne une diminution de la toxicité chez une série d'animaux (cobaye, souris, rat), mais la maintient chez d'autres (chat, lapin, singe) et surtout chez l'homme. Mais le pouvoir antiépileptique est également diminué. La Pep ne supprime plus la crise mais la modifie seulement. La crise gand mal est transformée en une infra-crise de type électroabsence. Nos observations concordent avec celles de Goodmann et coll.: « Mysoline is generally less potent than phénobarbital in animals and appears to have a broader range of toxic effect in man » [222].

Cette brève analyse de la relation structure/activité fait ressortir que le pouvoir antiépileptique proprement dit semble lié, dans une certaine mesure, à l'existence de la chaine commune sus-citée. Sa mise en évidence a orienté les chimistes vers de nouvelles synthèses qui se sont avérées fructueuses, mais elle n'explique pas l'action spécifique des divers produits sur les différentes formes de l'épilepsie.

Enfin, de nouveaux antiépileptiques actifs en expérimentation et en clinique, tels que les carbamates, l'hibicon [244, 245, 250, 298], le DFP [43], l'hexachlorocyclohexane [258], sont étrangers à cette structure.

#### Structure et toxicité.

Comme le remarquent Toman et Taylor [499], la corrélation structure/toxicité est pauvre. On peut néanmoins signaler certains rapports entre les phénomènes toxiques secondaires et la structure chimique. Ainsi les dérivés alkylés (diphénylhydantoïne, phénacémide) ont des propriétés excitantes, tandis que les antiépileptiques possédant un groupement alkyl sur la chaîne latérale ou sur l'azote ont une action dépressive.

Il est, par contre, plus difficile d'établir une relation entre la structure et les phénomènes extracérébraux. Il est à remarquer que les hydantoïnes (dyphénylhydantoïne, mésantoïne, nirvanol) ont une tendance à engendrer des troubles dermatologiques.

Aucune relation ne peut être établie entre les troubles hépatiques et hématiques secondaires et la configuration moléculaire des produits. Au contraire, dans le groupe des acylurées, deux produits extrêmement proches comme structure (phénacétylurée et phényléthylacétylurée) ont des effets opposés. La phényléthylacétylurée ne montre aucune aggressivité sur ce système alors que la phénacétylurée est connue pour son action nocive envers le foie et le sang. Cette aggressivité se retrouve chez la triméthadione et la paradione du groupe des oxazolidines-diones.

A suivre, deuxième partie et bibliographie dans fasc. 1, vol. 9, (1956).

Université de Genève, Institut de Thérapeutique.