

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.
Kapitel: II: Résultats et discussion : contribution des données expérimentales dans la thérapeutique symptomatique de l'épilepsie
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: 06.02.2026

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

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:

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

L'index thérapeutique.

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

$$\text{Index thérapeutique} = I_t = DT_5/DE_{95}.$$

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), diphenylhydantoin (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-anatomocliniques 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	Origine de la décharge épileptique
1. <i>Crises focales cérébrales.</i> Crises symptomatiques.	Substance grise des hémisphères, généralement le cortex cérébral.
2. <i>Crises centro-encéphaliques.</i> Crises de « Haut niveau ».	Système d'intégration centrale du tronc cérébral supérieur.
3. <i>Crises cérébrales</i> (non localisées).	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 anti-épileptiques [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 Rhesus*, 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.

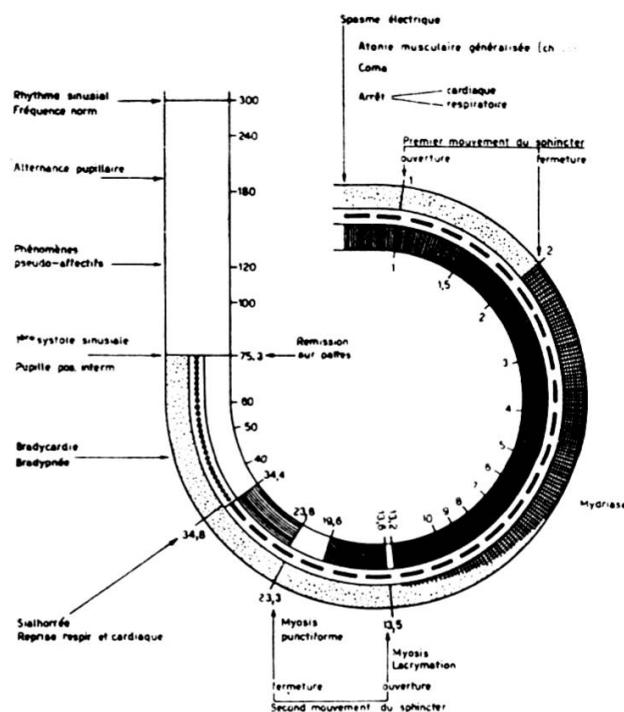


Fig. 2.

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.
	Phase natation.
	Période postconvulsive.
	Accès convulsif.
	Coma flasque.
	Période postcritique.

Segment externe: Phénomènes neuro-végétatifs.

	Phase parasympathicotonique.
	Phase sympathicotonique.

Segment central: Etat de coma.

	Coma apnæique (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.

TABLEAU III.

Composants biologiques dans l'épilepsie électrique expérimentale.

Paramètres	Phase tonique	Coma convulsivant	Coma flasque	Fin apnée	Fermé-ture sphincter	Coma total
\bar{x}	11,69	34,4	38,9	34,8	23,3	75,27
E.s. de \bar{x}	$\pm 0,09$	$\pm 0,53$	$\pm 0,71$	$\pm 0,26$	$\pm 0,97$	$\pm 0,54$

Les paramètres (\bar{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],

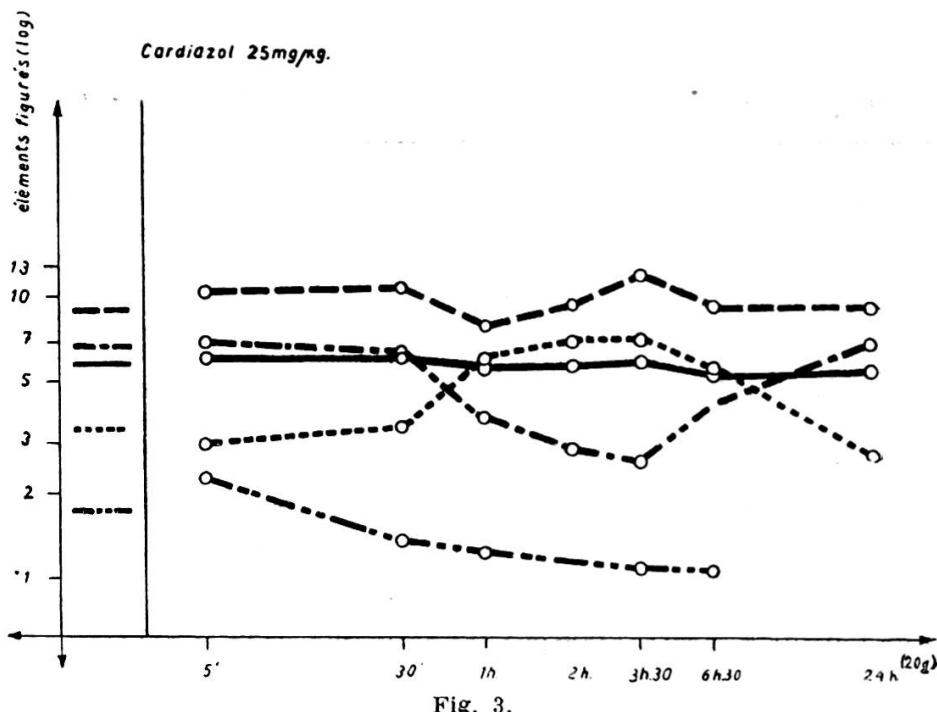


Fig. 3.

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

- — — leucocytes par millimètre cube ($\times 10^3$).
- — — hémoglobines par millimètre cube ($\times 10^6$).
- - - thrombocytes par millimètre cube ($\times 10^5$).
- - - mononucléaires } % ($\times 10^1$).
- - - polynucléaires }

Cerletti et coll. [80, 81, 82, 328], Delmas-Marsalet [126, 127, 131], Halberg [239], Hemphill [257], Kark [283], Lapipe-Rondelepierre [299], Rud [445], dans l'électroabsence, le pneumochoc et l'épilepsie-maladie par Costa [103], Delay-Soulaïrac [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 bioélectrique¹, l'enregistrement EEG chez le lapin montre un rythme de repos plus lent que celui de l'homme.

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

¹ 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 polypointes-ondes de Gastaut [436], constatées pendant la période pré-critique 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).

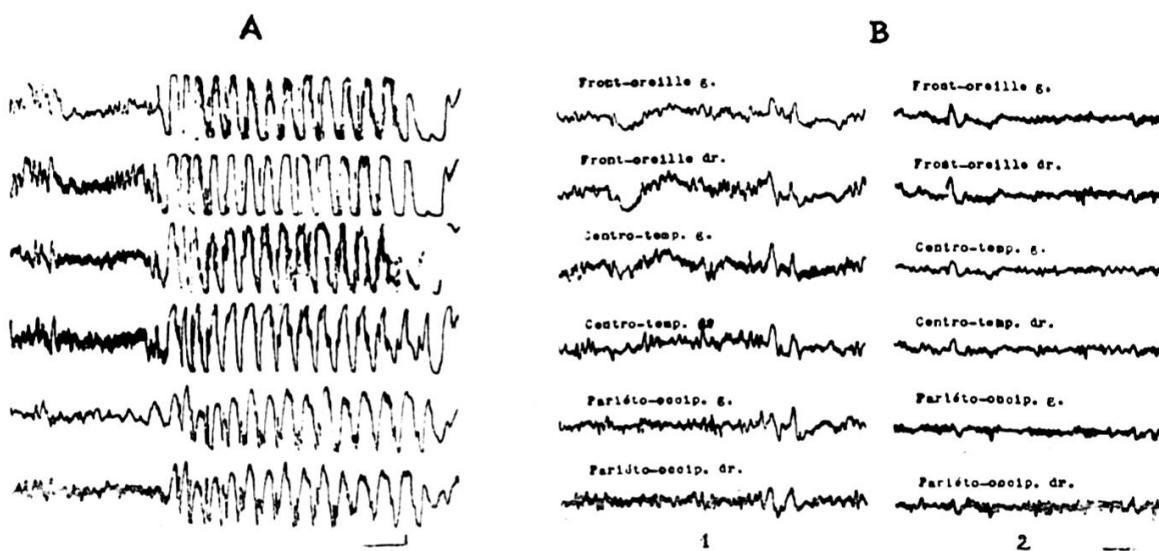


Fig. 4.

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 sémiologique 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 temporaire. 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 bioélectrique 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 sémiologiques 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 humorale 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 diphénhydantoin (Dph) et la phénylénthylhexahydro-pyrimidine-dione (Pep).

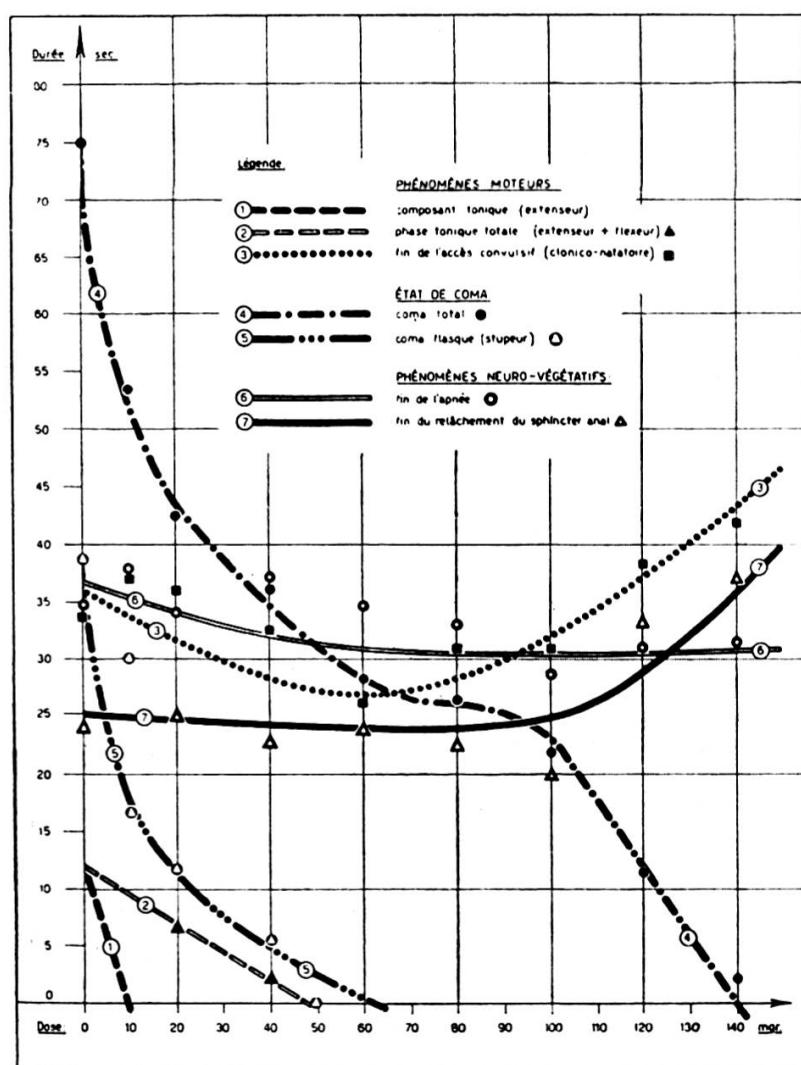


Fig. 5.

Effet de la Diphénhydantoin 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 cobayes 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

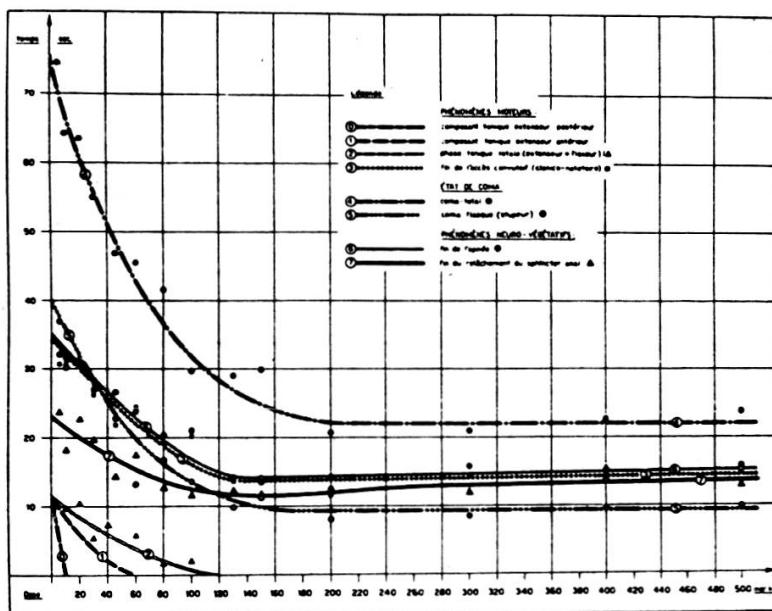


Fig. 6.

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 neuro-végétatifs) 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 chimicothèse du lapin [189, 190, 191, 193, 196, 416, 417, 420, 425] concordent avec ceux de Barany et Stein Jensen [26], de Toman et Goodman [225, 495], Goodman, 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.

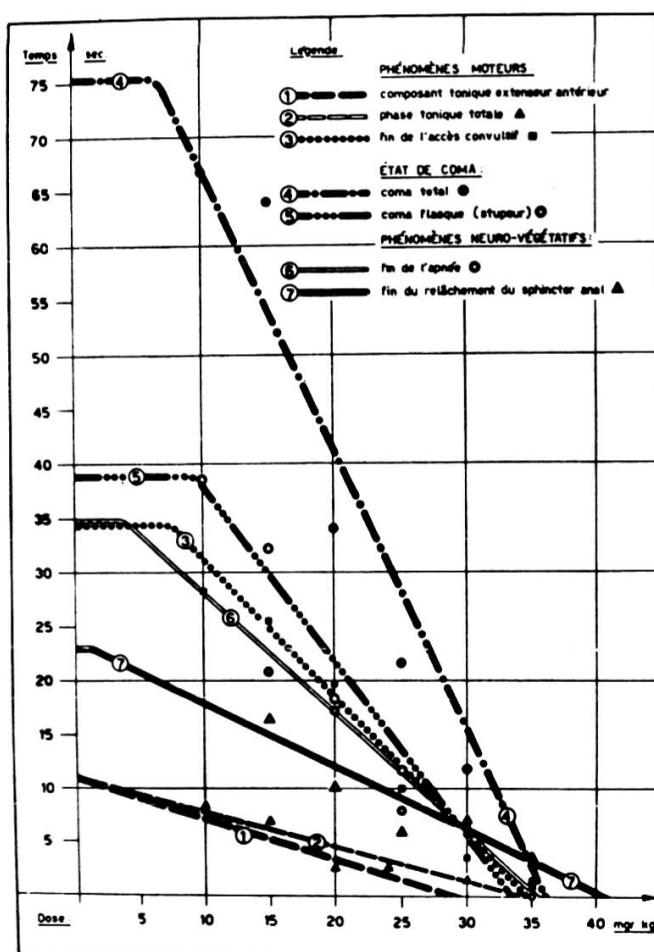


Fig. 7.

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

En abscisse: les doses en milligrammes.

En ordonnée: le temps en secondes.

La phénylethylacétylurée.

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

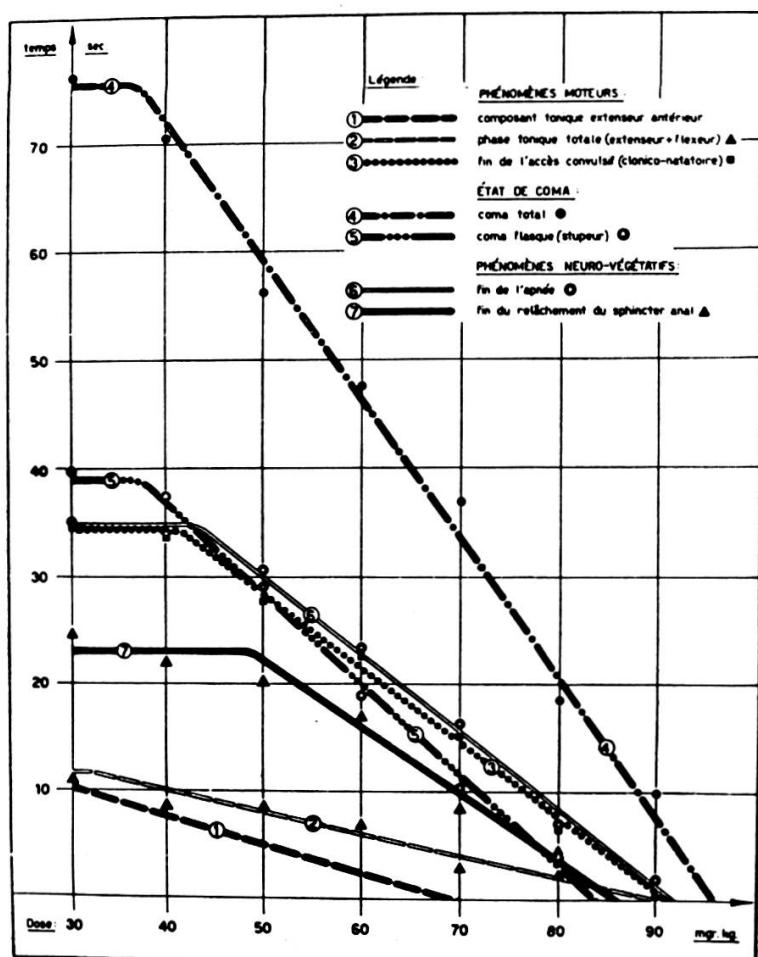


Fig. 8.

Effet de la Phénylethylacétylurée 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 pentétazoliques 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 sémiologique, elle n'est qu'incomplète, quoique très nette, envers les syndromes humorals et électriques.

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

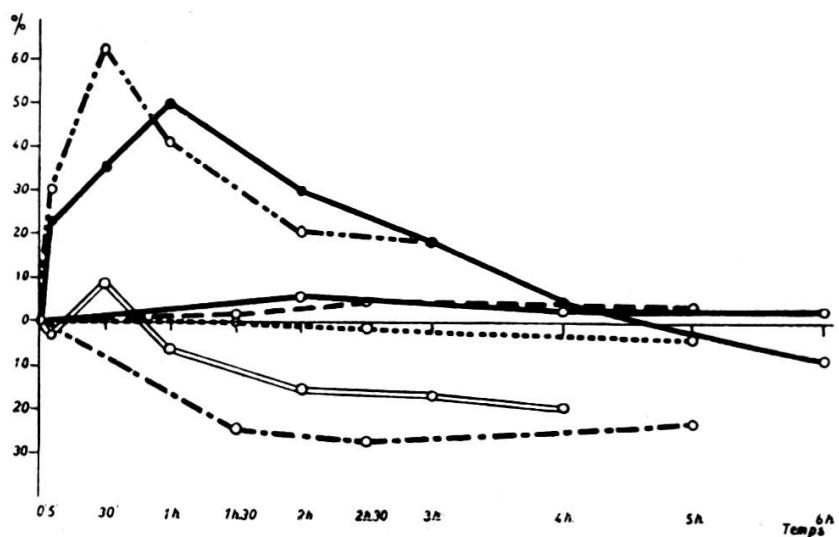


Fig. 9.

Effet des antiépileptiques sur l'hyperglycémie pentylénététrazolique.

- la glycémie chez le lapin normal (témoins à jeun).
- la glycémie dans la postcrise cardiazolique.
- la glycémie sous l'effet du Phénobarbital (D.E.₉₅).
- la glycémie sous l'effet de la Phénylethylacétylurée (D.E.₉₅).
- la glycémie sous l'effet de la Phénylethylacétylurée (D.E.₉₅).
- la glycémie cardiazolique sous l'effet du Phénobarbital (D.E.₉₅).
- la glycémie cardiazolique sous l'effet de la Phénylethylacétylurée (D.E.₉₅).

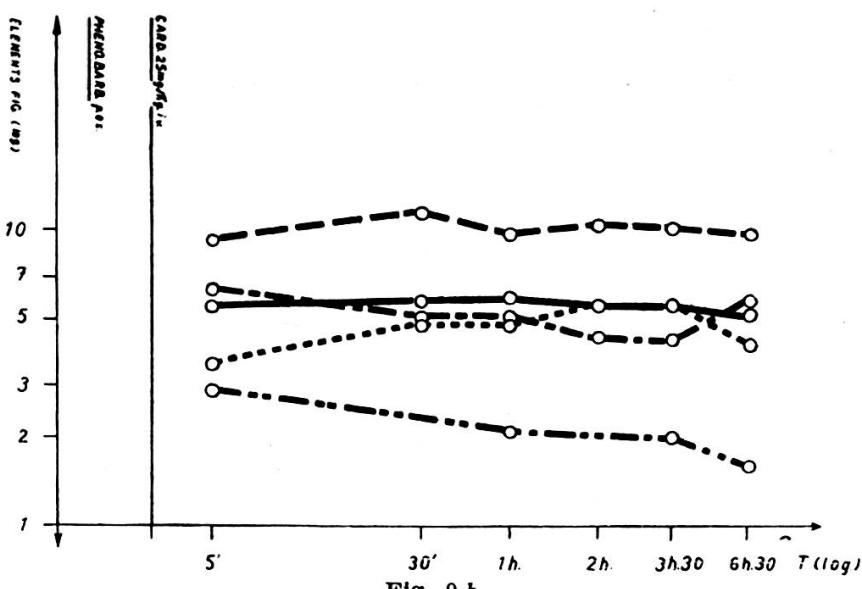


Fig. 9 b.

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

- — — leucocytes par millimètre cube ($\times 10^3$).
- — — hématies par millimètre cube ($\times 10^6$).
- — — thrombocytes par millimètre cube ($\times 10^5$).
- — — mononucléaires } % ($\times 10^1$).
- — — polynucléaires }

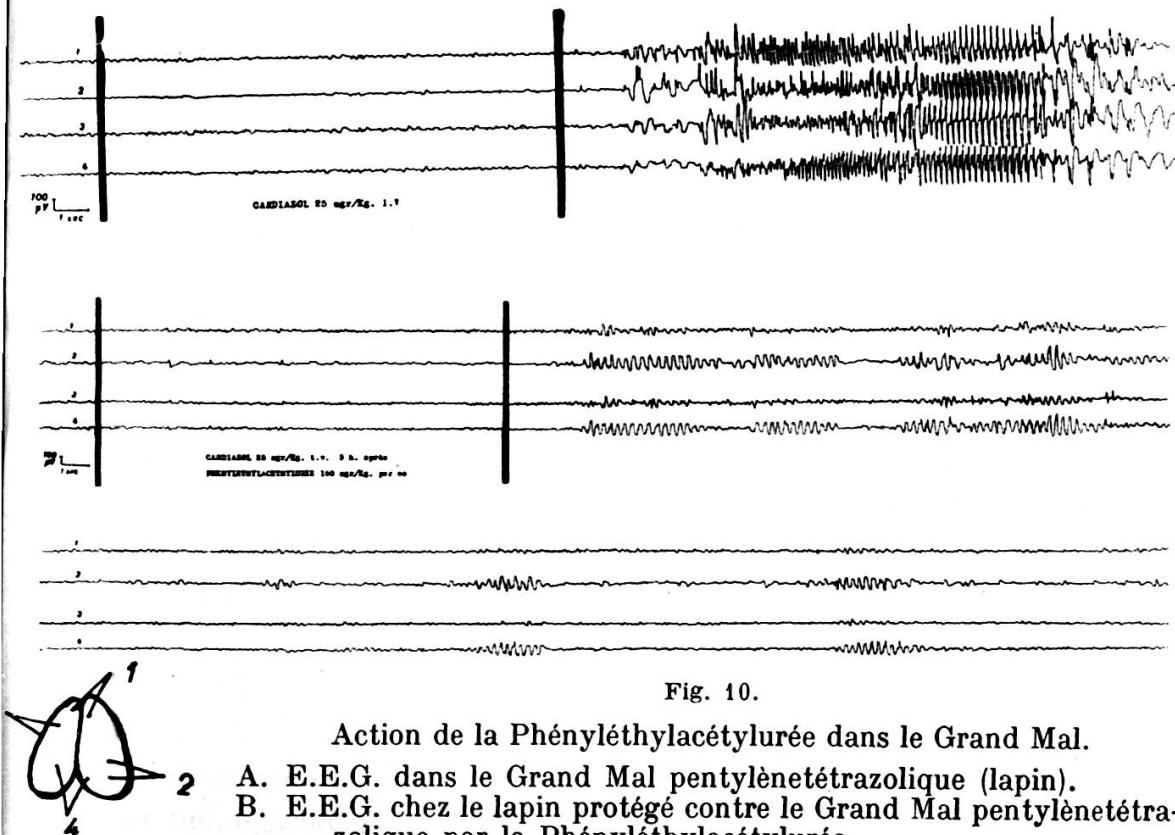


Fig. 10.

Action de la Phényléthylacetylurée dans le Grand Mal.

- E.E.G. dans le Grand Mal pentylenetetrazolique (lapin).
- E.E.G. chez le lapin protégé contre le Grand Mal pentylenetetrazolique par la Phényléthylacetylurée.

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 which would be effective against petit mal, although attempts 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 sémiologique 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 mésantoiné 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. Efficacité des antiépileptiques sur les équivalents psychomoteurs expérimentaux.

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

La diphénylhydantoïne est complètement inactive et, en superdosage, elle renforce les composants moteurs.

Le phénobarbital supprime complètement la crise et ceci à une dose extrêmement faible, 5 mg; la phénacetylurée 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 phénacetylurée. 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 phénacetylurée et la méthyléthylphénylhydantoïne (mésantoin) 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	I ₅₀	2,13	13,82	1,72
	I _t	0,82	5,09	0,28
	G	20%	0%	100%
Léthalité	I ₅₀	4,02	13,82	7,97
	I _t	1,6	15,09	1,27
	G	0%	0%	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 = DT₅₀/DE₅₀ a la faveur de la plupart des pharmaciens [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 = DT₅/DE₉₅*.

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 DE₅₀ et la DT₅₀ 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 arbitrairement, 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 diphenylhydantoin 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 (DE₅) 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 (DE₉₅), 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 létale 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 (DT₉₅), tous les animaux sont somnolents, 22% d'entre eux succombent. La dose de 141,2 mg entraîne la mort de tous les animaux.

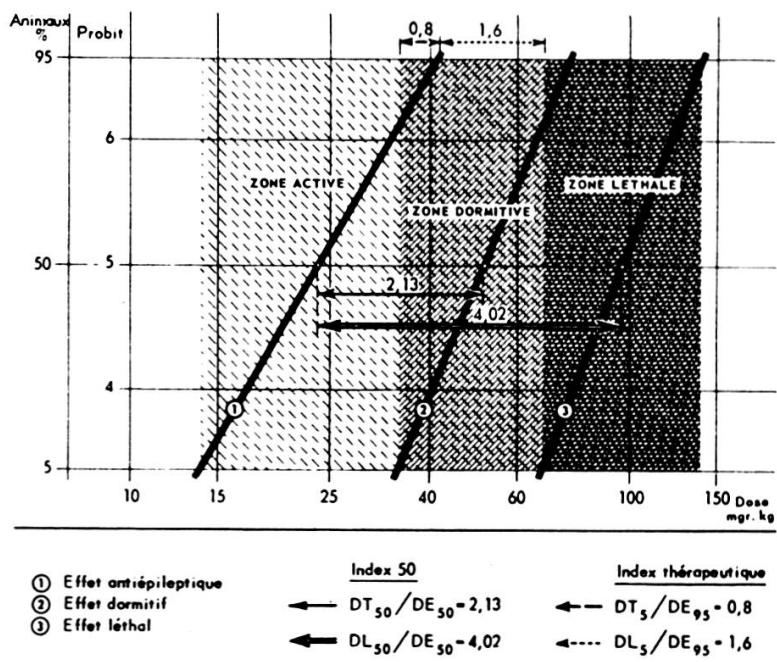


Fig. 11.

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);

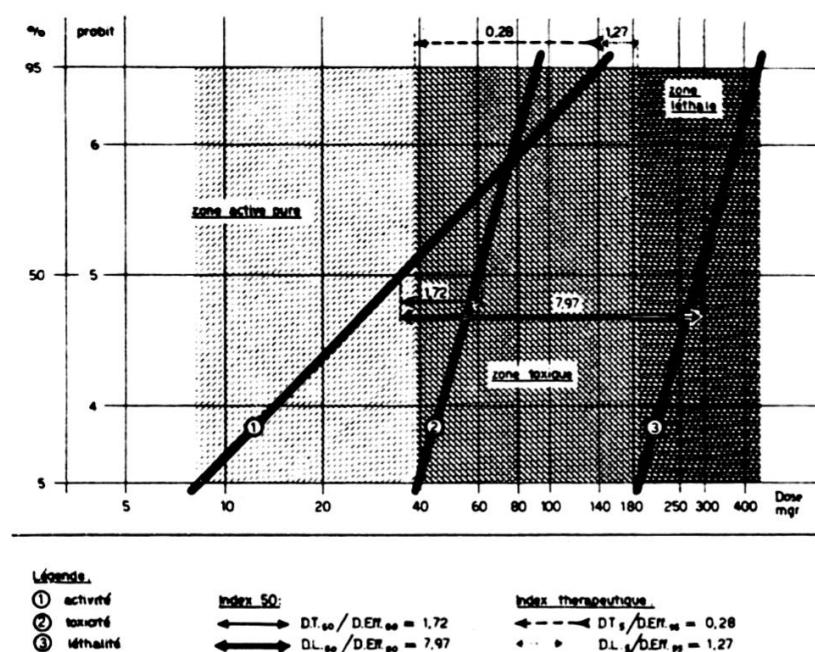


Fig. 12.

Etude de la marge de sécurité de la Diphenylhydantoin.
 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 phénylénthylacétylurée.

La phénylénthylacétylurée 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_5); les doses actives ne risquent point d'entraîner d'effet léthal.

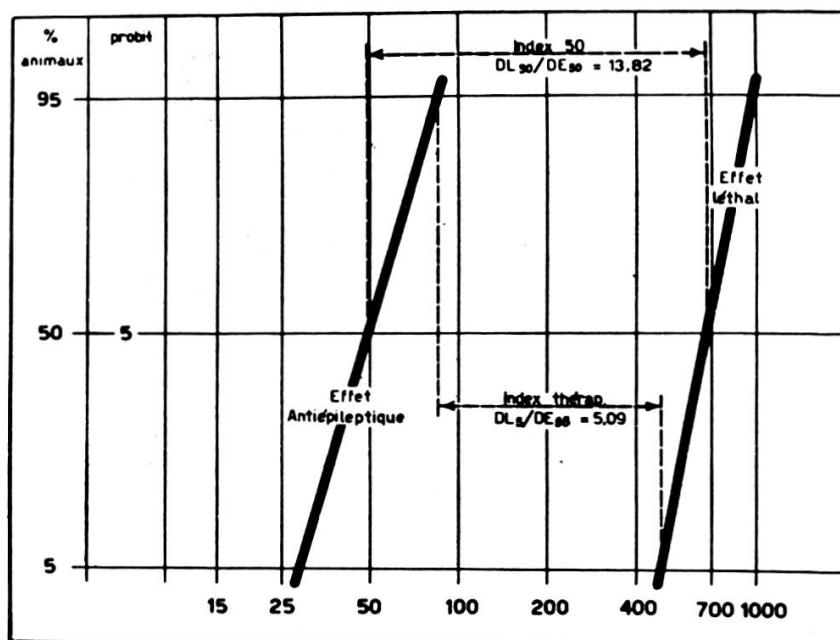


Fig. 13.

Etude de la marge de sécurité de la Phényléthylacétylurée.
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_{50} , 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毒ique 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
DL_5	67	485	181	901
DL_{50}	97	681	280	1180
DL_{95}	141	959	432	1450
I_{50}	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), diphenylhydantoïne (hydantoïnes) phényléthylacétyl-

urée, phénacétylurée (acylurées) et phényléthylhexahydro-pyrimidine-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 epilepticus*).

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 prématué 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 anxiuse), 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 diphenylhydantoin. 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_{95}), 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 diphenylhydantoin.*

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'entrainer 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 hématopoïétique (anémie aplastique, panmyéloptisie) 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 méthylphénylethylhydantoïne), 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 temporelle (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].

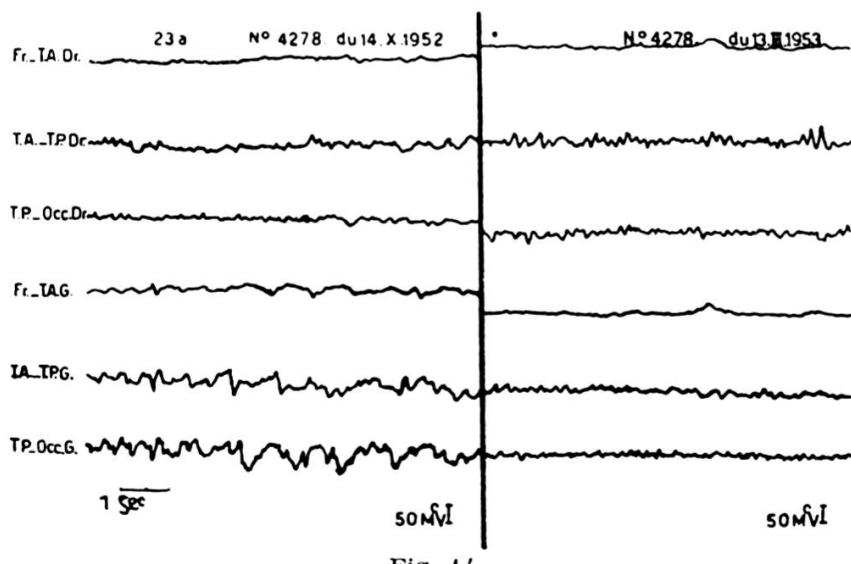


Fig. 14.

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 esquisser 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_{95}) de phénobarbital et de diphenylhydantoin ont une longue durée d'action (actives encore après 24 heures), tandis que les acylurées (Pheo et Pha) et la Pep ont une durée plus courte (inactives après 24 heures).

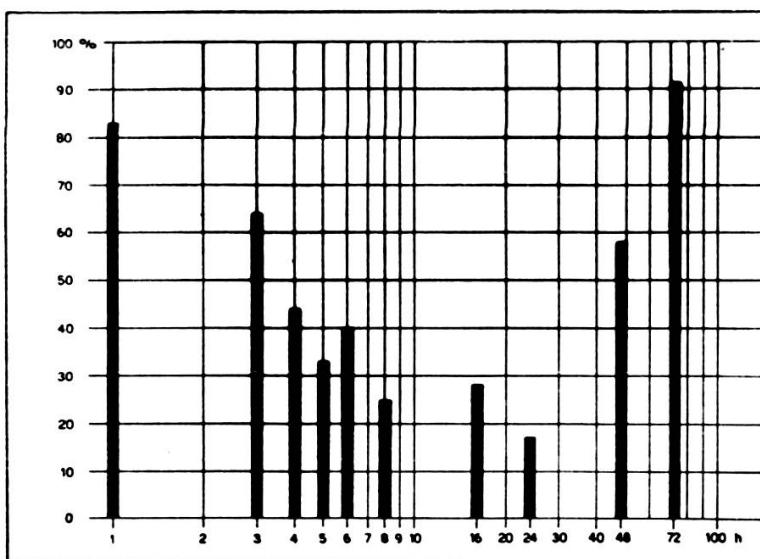


Fig. 15.

Durée d'action de la Diphenylhydantoin
(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 (éthylphényleméthylmalonilurée) et la mésantoïne (éthylphényleméthylhydantoin) 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 assurent-ils 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 pentétazolique avec la post-décharge électrique décrite par Jasper. Après une première phase d'activation asynchrone 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^{me} 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 précédent ceux de l'électrocorticogramme dans la chronologie des phénomènes.

3. 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-adrénaliniens.

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 diencéphalique et d'un syndrome tonico-clonico-natatoire d'origine encore discutée [5, 19, 237, 238, 360, 361, 397, 435]. Des phénomènes atténusés, 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 adrénopituitaires entraîne le syndrome humorale cité¹. 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 controversé [78, 134, 226, 235, 268, 502]. Le fait est que les manifestations du syndrome humorale 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

¹ Divers auteurs [129, 131, 132] attribuent au travail musculaire certaines modifications du syndrome humorale. Cependant la présence de ces perturbations dans la simple absence et dans l'électro-encéphalographie gazeuse [112, 114] confirme leur origine diencéphalique.

agents stressogènes (adrénaline), a mis en évidence le rôle primaire de la région mammillaire dans la sécrétion 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 endocrinien¹ 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. Penfield 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 phényléthyl-acétylurée protègent, en expérimentation, l'ensemble des structures entraînées par le paroxysme épileptique. D'autres, tels que la diphénylhdydantoïne [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.

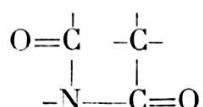
Un problème délicat se pose encore, celui de la relation existant entre la structure chimique des antiépileptiques et leur action pharmacologique.

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 hydrogénéation 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 — CH₂ 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.

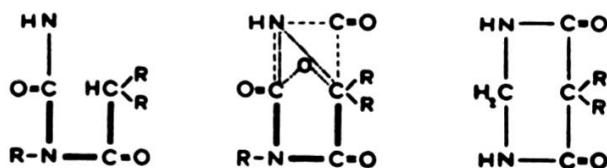


Fig. 16.

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

- — — — — Noyau barbiturique.
- — — — — Noyau hydantoïne.
- — — — — Noyau oxazolidine.
- — — — — Chaîne commune.

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

Nous tenons à souligner la présence en C₅ dans le phénobarbital, la phényléthylacétylurée, la phénacétylurée, la diphenylhydantoïne, 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 (polyvalence, 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 hexahydro-pyrimidine-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 grand 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 chaîne 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.*