

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

Objekttyp: **Chapter**

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

Band (Jahr): **8 (1955)**

Heft 4

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

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 déclenchés 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 maniabiles.

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 strychninisation 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 Clémenti par la Grutta [236] et Mantegazzini [325*b*].

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 Putnam [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 bucco-occipital 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 mettons 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 transcutanéomuqueuses 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'épilepsie électrique expérimentale.

Variable	Moyenne	E.s. de \bar{x}	Variances		P
			Inter	Intra	
Voltage (V) . . .	13,28	0,67	0,72	0	< 1%
Intensité (mA) . .	56,08	5,59	41,67	8,30	< 1%
Résistance (ω) . .	236	20,88	621,2	170,16	< 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 transcutané-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 convulsivants¹ [203, 251, 259*b*, 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 Guttierrez-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 [342*b*) 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 sémiologique 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 anti-épileptiques 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 thalamo-corticales 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-crisés 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 anti-épileptiques. 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 anti-épileptique 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-convulsivo-végétatif. 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

$$b = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2}, \quad a = \bar{y} - b\bar{x}; \quad \bar{x} = \sum x/n; \quad \text{et } \bar{y} = \sum y/n$$

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

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

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:

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

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-convulsivo-végétatif) 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.

Éléments 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 ¹ 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-

¹ Ne possédant pas une installation propre dans notre institut, nous devons les tracés qui illustrent la partie bioélectrique à l'amabilité du Dr 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 Dr 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 porte-électrodes. 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.

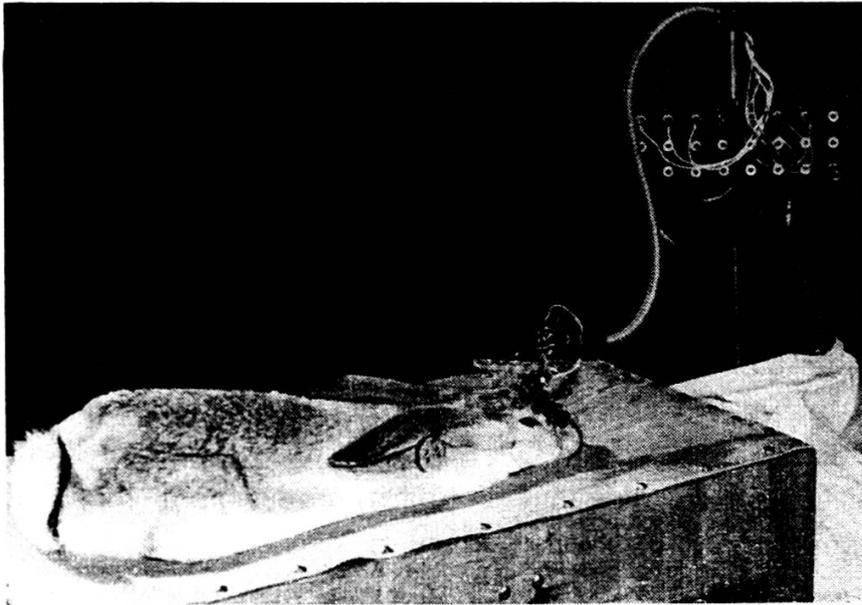


Fig. 1.

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 porte-électrodes 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 diencephaliques ainsi que la dérivation simultanée des réponses électriques du diencephale 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'in-

tervalle 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_5) et par dose maxima celle qui agissait sur 95% des animaux (D_{95}).

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) être 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:

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

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