

**Zeitschrift:** Archives des sciences [1948-1980]  
**Band:** 9 (1956)  
**Heft:** 1

**Artikel:** Épilepsie et médication antiépileptique  
**Autor:** Radouco-Thomas, C.  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-738948>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **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. [Voir Informations légales.](#)

### **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. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 06.10.2024

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

# ÉPILEPSIE ET MÉDICATION ANTIÉPILEPTIQUE

PAR

**D<sup>r</sup> C. RADOUCO-THOMAS**

Privat-Doctent à la Faculté de Médecine de Genève

---

## DEUXIÈME PARTIE

### ÉPILEPSIE ET MÉDICATION ANTIÉPILEPTIQUE

#### **Pharmacodynamie chimique.**

#### **Relations avec le métabolisme de l'Acétylcholine.**

« The activity of an epileptogenic focus in the gray matter might be likened to the glowing of an ember in the fireplace. The tinder about it is warm and from time to time a breath of air fans the ember into a small flame. Its heat is felt; its light is seen. This is the aura, the initial phenomenon. But the breath of air dies down. The light goes out.

» Soon the coal is seen to glow again. The breath of air returns and with it the flame leaps up again and, this time, it spreads into the nearby tinder. This is ictal spread by contiguity through the cortex, a Jacksonian march. But again the breath of air may die down and the light disappear. The minor seizure is over.

» But inevitably the ember begins to glow again. Then a wind blows upon it. The flame leaps up and spreads through the adjacent kindling. This time it burns with a greater heat and all fuel bursts into a flame which roars up the chimney until it is consumed. This is the major seizure. There has been spread by projection from cortex to centrencephalic system.

» Again the fireplace becomes black and cold. Then the kindling is replaced and after a lapse of time a little coal begins to glow and to warm the area about it. Why ? What lights the coal ? In the answer of this question lies the secret of the cause of epilepsy. Control of the draft that fans the flame—that is the problem of medical therapy. » Penfield-Jasper, 1954 [391].

Peut-on donner à l'heure actuelle une réponse ? Non.

Il est vrai que d'innombrables hypothèses pullulent tant dans le domaine de l'étiopathologie de l'épilepsie que dans celui de la thérapeutique antiépileptique.

La plupart des facteurs physico-chimiques et physiologiques liés à l'activité nerveuse normale ont été invoqués [41, 57, 144, 147, 171, 174, 259 *b*, 262, 278, 297, 360, 366, 369, 387, 392, 395, 396, 403, 405, 501, 502, 504, 527]. Nous ne pouvons pas envisager ici toutes ces tentatives.

Nous nous sommes proposés d'étudier, dans une première étape, le rapport existant entre la médication antiépileptique et les équivalents biochimiques de l'activité neuronale normale. Nous examinerons ensuite le bouleversement biochimique de l'hyperactivité neuronale et le mécanisme de sa suppression par les antiépileptiques.

Les équivalents biochimiques de l'activité neuronale comprennent deux groupes de processus :

1. Les processus exergoniques concernant l'ensemble des réactions génératrices d'énergie par la dégradation des substrats combustibles ainsi que la mise en réserve de cette énergie.
2. Les processus endergoniques qui correspondent d'une part au maintien de la vie cellulaire (hétérogénéité cellulaire, intégrité de la surface, polarisation de la membrane, etc.) et d'autre part à l'activité fonctionnelle.

Nous nous proposons d'analyser ici quelques résultats préliminaires concernant l'activité fonctionnelle et les antiépileptiques.

Nous nous sommes adressés tout d'abord au métabolisme de l'acétylcholine (Ach). Ce choix n'implique pas une prise de position dans le problème si débattu du rôle exact de cette

substance au niveau du SNC; il doit être considéré uniquement comme un travail d'approche.

Nous exposerons dans un premier chapitre, les méthodes utilisées pour l'étude du rapport entre le métabolisme de l'acétylcholine et la médication antiépileptique et dans un second, les résultats et leur interprétation à la lumière des données actuelles de neurochimie.

## CHAPITRE PREMIER

### METHODES

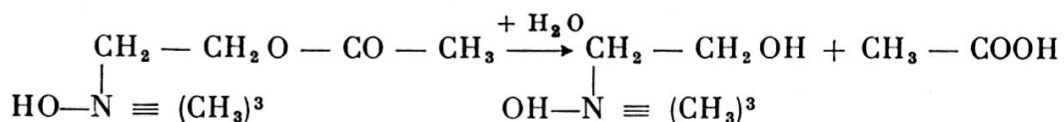
#### Méthodes utilisées pour l'étude du rapport entre le métabolisme de l'acétylcholine et la médication antiépileptique.

Nous avons examiné l'action des antiépileptiques sur le métabolisme de l'acétylcholine sous un double aspect:

- I. Hydrolyse de l'acétylcholine;
- II. Synthèse de l'acétylcholine.

#### I. MÉTHODES UTILISÉES POUR LA MESURE DE L'HYDROLYSE DE L'ACÉTYLCHOLINE

Les cholinestérases (ChE) hydrolysent l'acétylcholine (ACh) en choline et acide acétique suivant la réaction:



Leur activité peut être mesurée par voie biologique ou par voie chimique. Nous présentons une revue générale des méthodes classiques utilisées actuellement. L'exposé détaillé des techniques adoptées pour nos recherches se trouve dans des travaux antérieurs [410, 414, 424].

### 1. *Méthode biologique.*

L'activité cholinestérasique est mesurée par les variations de la quantité de son substrat. Après un laps de temps déterminé, on évalue la quantité d'ACh hydrolysée en comparant l'effet biologique de la quantité initiale d'ACh à l'action de l'ACh non hydrolysée restante. Les préparations biologiques sont constituées en général par les effecteurs du système cholinergique. Les contrôles peuvent être effectués soit sur l'organe isolé: poumon de grenouille, cœur de grenouille, d'escargot, iléon de cobaye, de souris, de lapin, muscle dorsal de sangsue, rectus abdominis de grenouille, etc., soit sur l'animal entier (pression artérielle du chat).

### 2. *Méthodes chimiques.*

Elles sont basées sur le dosage de l'acide acétique libéré par l'hydrolyse enzymatique.

Nous distinguons plusieurs groupes de méthodes chimiques:

#### **A. Méthode manométrique.**

Différentes méthodes gazométriques ont été utilisées pour la mesure de l'activité cholinestérasique, notamment la méthode de Van Slyke, celle de Barcroft et celle de Warburg [507]. C'est cette dernière, introduite par Ammon [11] en 1934, pour la mesure de l'activité cholinestérasique, que nous avons adoptée avec quelques modifications.

Très délicate, exigeant une spécialisation, cette méthode offre l'avantage d'une grande exactitude, d'un travail en série, et permet de suivre l'évolution de l'activité enzymatique au cours de la réaction.

Le substrat, sous l'effet de l'enzyme, est hydrolysé en alcool et acide correspondant: ce dernier libère le  $\text{CO}_2$  d'une solution-tampon bicarbonatée. La quantité de gaz dégagée est donnée par la variation de pression à volume constant.

Les résultats finaux sont exprimés en volume de  $\text{CO}_2$  à  $0^\circ$  et 760 mm Hg, en tenant compte d'un facteur constant carac-

téristique de chaque manomètre. Cette constante est déterminée par rapport à la température du bain, la densité du liquide manométrique, le volume de la fiole, etc.

Lors de nos recherches, les conditions expérimentales ont été les suivantes :

Dans les flacons du Warbourg, le volume du mélange réactif a toujours été 2,6 ml, soit 0,4 ml de solution enzymatique, 0,2 ml d'acétylcholine (concentration finale 0,0011 M), 0,2 ml de solution inhibitrice et le reste de solution bicarbonatée de Krebs. Les solutions enzymatiques et les solutions à étudier ont été placées dans l'appendice et sont donc en contact pendant 45 minutes, avant le mélange enzyme-substrat. La saturation avec le mélange gazeux  $N_2 + 5\% CO_2$  a été effectuée pendant la demi-heure de stabilisation thermique ( $38^\circ$ ). Les lectures ont été faites toutes les 5 minutes pendant 40 minutes.

Les points expérimentaux pouvant être adaptés à une droite (test  $\chi^2$ ), l'activité ChE a été caractérisée par la pente de cette droite  $b = \Sigma xy / \Sigma x^2$  et exprimée par le coefficient  $b_5$ , qui correspond à la projection de cette pente, pour un intervalle de 5 minutes, sur l'axe des  $y$ . Du fait des intervalles réguliers de lecture, le calcul de ce coefficient peut être effectué facilement et rapidement à partir de la formule

$$\Sigma xy = \sum_{i=n}^n a_i \cdot [n(n+1) - i(i-1)]/2$$

où l'on désigne par  $a_i = y_i - y_{i-1}$  les dégagements successifs par 5 minutes au cours des  $(n+1)$  lectures ( $-n \dots 0 \dots n$ ). Cette formule annule la première lecture qui ne correspond pas toujours spécifiquement à l'activité ChE.

Pour nos expériences *in vitro*, les antiépileptiques étudiés sont introduits sous forme de solutions ou de suspensions homogènes. Les inhibiteurs utilisés comme éléments de référence sont la physostigmine (salicylate) et la DFP. Pour l'étude *in vivo*, les médicaments sont administrés à des cobayes, per os et à leur dose d'activité antiépileptique maxima (DE 95). Les animaux sont sacrifiés à l'horaire d'effet optimum.

L'activité cholinestérasique est dosée sur le sang et le cerveau de cobaye. Le sang a été prélevé par ponction car-

diague (liquémine 1%) et centrifugé immédiatement. Le plasma et les érythrocytes ainsi obtenus sont ramenés au volume initial avec la solution bicarbonatée de Krebs. Le cerveau est utilisé sous forme d'homogénat, après pottérisation selon Elvehjem [400] (dilution: 3,5).

### **B. Méthodes titrimétriques.**

Dans le cadre de ces méthodes, l'acide libéré est titré continuellement par une solution de NaOH de titre connu.

Le contrôle de la neutralisation est effectué soit par des indicateurs colorés, soit à l'aide d'un potentiomètre.

L'activité enzymatique est indiquée par la quantité de NaOH utilisée pendant un laps de temps déterminé.

*Méthode des indicateurs.* — Le maintien à un pH constant peut être contrôlé par l'intermédiaire des indicateurs colorés (méthode Hall-Lucas). L'utilisation des liquides biologiques opaques ou colorés rend difficile la lecture par cette méthode et restreint ainsi son champ d'application.

*Méthode électrotitrimétrique.* — Cet inconvénient est éliminé par l'emploi d'une méthode électrotitrimétrique qui substitue aux indicateurs l'emploi d'un pH-mètre.

La méthode électrométrique pour le dosage des cholinestérases n'a été utilisée que sporadiquement par certains auteurs tels que Alles et Hawes [8], Delaunois et Casier [111], Glick [217], Sanz [453], Schummelfelder [455] et Stedman [474].

Nous avons utilisé cette méthode après l'avoir transformée en une *microméthode*.

En effet, la méthode électrotitrimétrique en usage présente deux principaux inconvénients:

- utilisation de grandes quantités de substrat: récipient de mesure de 20-100 ml [8, 111, 217, 259 b, 455, 474];
- mesure à pH variable.

La plupart des expérimentateurs ramènent le pH à la valeur choisie par un écoulement discontinu de soude; ces techniques entraînent des oscillations du pH autour de cette valeur. Stedman et Stedman [474] neutralisent toutes les cinq

minutes l'acide acétique formé; la réaction s'effectue donc constamment en milieu acide par rapport au pH mentionné. Delaunois et Casier [111], Sanz [453], au contraire, ajoutent toujours un léger excès de soude et chronomètrent le temps

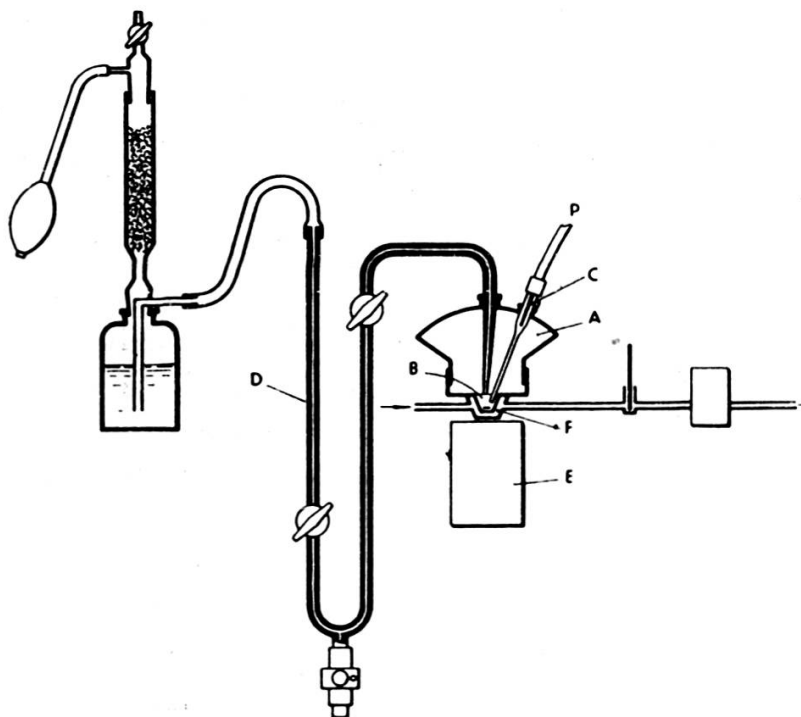


Fig. 17.

Electromicrotitrimètre utilisé pour la mesure de l'activité des cholinestérases.

nécessaire pour le retour de l'indicateur au pH choisi; leurs déterminations se font donc en milieu légèrement alcalin.

Pour obvier à ces inconvénients, nous avons mis au point un électromicrotitrimètre. Celui-ci a déjà été décrit ailleurs [410, 414, 424]. Il comprend (fig. 17) un récipient (A) pourvu d'un microrécipient de titrage (B) dans lequel s'adaptent une électrode combinée (C) et une ultramicroburette (D) de 0,3 cc en relation avec un réservoir d'une solution de NaOH, exempté de  $\text{CO}_2$  et de titre contrôlé 0,005 N<sup>1</sup>. Un système d'agitation

<sup>1</sup> La solution de soude a été préparée extemporanément et titrée avant chaque dosage. Pour éviter cette préparation extemporanée, nous comptons utiliser des résines échangeuses d'anions selon la méthode utilisée par Grünbaum pour la microtitration des acides gras.



électromagnétique (E) et une chambre isothermique (F) permettent d'effectuer les dosages dans des conditions standards.

Les mesures ont été effectuées à pH constant (généralement pH 7,7) avec 2 cc d'iodure d'acétylcholine (0,011 M), 0,05-0,1 cc de solution enzymatique.

A l'aide de l'ultramicroburette, on détermine un écoulement excessivement faible, mais continu, de NaOH.

La solution étant très diluée (0,005N), l'apport contrôlable de soude est infinitésimal ( $1 \mu\text{l} = 2\gamma \text{ NaOH}$ ) et peut être amené à correspondre exactement à la quantité d'acide acétique provenant de l'hydrolyse enzymatique (20-80  $\mu\text{l}$  NaOH par minute) ou même de l'hydrolyse spontanée du substrat (2-3  $\mu\text{l}$  NaOH par minute). Avec un peu de pratique on arrive à régler la vitesse de l'écoulement de la soude de manière à maintenir complètement immobile l'aiguille de l'indicateur potentiométrique; toute la mesure s'effectue donc à un pH rigoureusement constant.

A des intervalles de temps réguliers (chaque 30 secondes) on lit les  $\mu\text{l}$  de NaOH utilisés. Le dosage, qui peut commencer dès la première minute suivant la préparation du mélange enzyme-substrat, peut être terminé en 2-5 minutes. Sur un graphique ces points s'alignent pratiquement sur une droite. Néanmoins, pour extrapoler les résultats, nous avons utilisé la méthode statistique des régressions. L'écart entre les résultats graphiques et algébriques est très faible.

Des contrôles effectués sur des échantillons en double n'ont décelé que des variations inférieures à 6%. L'ensemble des résultats concorde avec ceux obtenus par la méthode manométrique (déviations inférieures à 10%).

### C. Méthode électrométrique de Michel.

La méthode électrotitrimétrique présente certains inconvénients. Il faut effectuer une neutralisation graduelle durant le dosage. Si l'acide acétique libéré n'est pas neutralisé, il peut abaisser le pH jusqu'à inhiber complètement l'activité enzymatique. Il est impossible d'effectuer plus d'un dosage à la fois.

Michel [344] a proposé une méthode moins précise mais

plus simple. Elle consiste à mesurer l'abaissement du pH d'une solution tampon barbiton-phosphate, abaissement dû à l'acide libéré par la ChE durant un laps de temps déterminé.

La solution a son pouvoir tampon maximum au pH 8.

Rappelons que l'enzyme a environ le même pH d'activité optima. Il s'ensuit qu'une baisse de pH provoque une baisse de l'activité enzymatique, mais les résultats obtenus sont fonction linéaire de la quantité de l'enzyme, du fait que l'abaissement du pH provoque simultanément une diminution de la capacité du tampon.

L'avantage de cette méthode réside dans sa simplicité. Il suffit en effet de deux mesures avec le pH-mètre, l'une au début de l'expérience, l'autre après un temps donné. Ceci permet des titrages en série, avec le même pH-mètre.

### 3. Méthodes histochimiques.

Nous ne nous attarderons pas sur ces méthodes. Nous y reviendrons en détail dans un travail ultérieur. Citons seulement ici la technique de base développée par Koelle [288]. Elle permet, par l'emploi de réactifs appropriés, de localiser et d'identifier le type d'enzyme. En utilisant conjointement plusieurs substrats, dont deux systématiquement, AThCh et BuThCh, et en se servant de DFP pour différencier les deux catégories de cholinestérases, Koelle a donc ouvert à l'histochimie des cholinestérases une voie des plus rationnelles.

## II. MÉTHODES UTILISÉES POUR LA MESURE DE LA SYNTHÈSE DE L'ACÉTYLCHOLINE

La synthèse de l'acétylcholine s'effectue aux dépens de choline et d'acide acétique en présence d'acétylcholinestérase.

L'étude *in vitro* de cette réaction comprend deux étapes:

- 1) la mise en présence du substrat et de l'enzyme, dans un milieu choisi, pendant un temps donné,
- 2) le dosage, par différence, de la quantité d'Ach formé.

Nous donnerons quelques détails sur les méthodes employées dans nos expériences.

### 1. *Mise en présence de l'enzyme et du substrat.*

Comme *source enzymatique*, nous avons pris le cerveau de cobaye sous forme de broyat et de poudre acétonique.

Le cerveau est prélevé à 0°, puis broyé au Potter avec un volume égal de liquide contenant de la nicotylamide (0.16 M) et de la cystéine (0.013 M). Pour préparer la poudre acétonique, le broyat est mélangé avec dix fois son volume d'acétone glacée, filtré sur Büchner, lavé à l'acétone. Après 24 heures au dessiccateur, on obtient une poudre qui conserve son activité pendant une semaine.

*Divers milieux* ont été proposés pour l'étude de la synthèse de l'acétylcholine. Tous contiennent d'une part de la choline et de l'acide acétique ou un précurseur de ce dernier et d'autre part certains sels favorisant l'acétylation.

Les principaux milieux sont ceux de Feldberg [156, 159], Nachmansohn [369] et Quastel [403, 404, 405]. Nous avons travaillé principalement avec le milieu de Feldberg qui, selon Rosenberg-Etling [439-440], est le plus favorable pour l'acétylation. Les solutions ont été préparées vingt fois plus concentrées et le mélange, ainsi que les dilutions, effectués extemporanément.

*Technique.* L'incubation a été faite dans des fioles de Warbourg à 37°. Les expériences ont été effectuées, d'une part en aérobiose, d'autre part en anaérobiose (N<sub>2</sub> 95% + CO<sub>2</sub> 5%) et en présence d'ATP, placé initialement dans la tubulure latérale.

Après une incubation d'une heure et défécation par simple ébullition (2 minutes), on centrifuge. Le dosage de l'Ach s'effectue sur le liquide surnageant neutralisé.

### 2. *Dosage de l'Ach.*

Le dosage de l'Ach peut être effectué soit par voie chimique, soit par voie biologique.

*Méthode chimique.*

La méthode colorimétrique introduite par Hestrin (1949) attire par sa facilité et sa rapidité. L'acétylcholine, en milieu alcalin, est transformée en acide hydroxamique et donne, en présence de  $\text{Cl}_3\text{Fe}$ , une coloration jaune. Cette méthode présente toutefois de gros inconvénients. Elle n'est pas spécifique, car la même réaction s'effectue avec tous les composés de type  $\text{R} - \text{COO} - \text{R}'$ .

De plus, selon Etling, l'ésérine ajoutée au milieu de base pour inhiber l'hydrolyse de l'Ach, donne elle-même une coloration rouge proportionnelle qui fausse le dosage. Enfin, le dosage n'est possible qu'à partir de 50  $\gamma$  d'Ach.

*Méthode biologique.*

Nous nous sommes donc adressés au dosage biologique, le seul possible vu son extrême sensibilité ( $< 0.1$ ). Parmi les divers effecteurs du système cholinergique déjà mentionnés, nous avons choisi le muscle de sangsue.

Le muscle antérieur dorsal énérvé, ésériné, est suspendu dans un bain (à 37°) de 5 cc de Ringer. Les contractions sont enregistrées par un stylet inscripteur classique sur le « tambour arrêté ». Les dilutions-tests de l'Ach sont refaites avant chaque expérience.

## CHAPITRE II

## RESULTATS ET DISCUSSION

**Aspects des relations existant entre la médication antiépileptique et le métabolisme de l'acétylcholine.**

Avant d'examiner les corrélations éventuelles existant entre la médication antiépileptique et l'acétylcholine, nous estimons utile de présenter un court aperçu du rôle de l'acétylcholine dans l'épilepsie et dans l'activité neuronale normale.

## I. RÔLE DE L'ACÉTYLCHOLINE DANS L'ÉPILEPSIE

Une série d'observations cliniques et expérimentales signalent les modifications de l'acétylcholine et de son système enzymatique dans l'épilepsie. Ainsi Cone, Tower, McEachern [101, 504] et Bornstein [59] ont mis en évidence, dans le LCR des épileptiques, des quantités non négligeables d'Ach.

Parrot et Léfèbvre [382] constatent, dans le sang du chien en électrocrise, la présence d'une substance de type acétylcholine-like. Une contribution intéressante est due à Richter et Crossland [434]. Ces auteurs montrent que, lors de l'épilepsie électrique du rat, l'activité convulsive serait liée aux variations du taux d'Ach. Après une baisse initiale de l'Ach, le départ des convulsions serait donné par son retour à une valeur normale, tandis que l'arrêt de la crise s'effectuerait au point décline d'une seconde chute.

Tower et Elliot [502 *b*, 504, 505] signalent dans les foyers épileptiques humains et expérimentaux, une diminution de la capacité de lier l'Ach. Pope, Morris, Jasper, Elliott et Penfield [396] y enregistrent une augmentation de l'activité cholinestérasique.

Il nous semble fructueux de conjuguer ces observations avec les données expérimentales concernant le rôle de l'Ach dans la genèse des crises épileptiformes. De nombreux travaux indiquent en effet que l'apport exogène de l'Ach est convulsivant. Cette action est plus accentuée en présence des anticholinestérasiques, particulièrement de la physostigmine, quelque soit la voie d'administration adoptée.

La voie pulmonaire, employée pour les aérosols, entraîne chez le cobaye, comme nous l'avons dit, un syndrome comato-convulsivo-végétatif; l'administration de l'Ach en i.v. engendre, comme l'a montré Fiamberti [161], l'apparition d'une crise type grand mal tant chez l'animal que chez l'homme.

L'application locale de l'Ach sur le cortex permet une analyse moins complexe et plus pure de son rôle dans l'activité neuronale.

Beckett, Hyde, Gellhorn [41, 271] ont signalé une facilitation

de l'activité convulsive lors de l'application combinée des convulsivants avec l'ester de choline ou en présence d'ésérine.

Des observations similaires ont été rapportées par Fisher-Stavraki [167], Drake-Stavraki [140], Miller, Stavrakı et Woonton [345], Brenner-Merriť [66] et par Forster [169, 170, 171, 173].

Récemment Kristiansen et Courtois [297] ont mis en évidence, d'une façon très élégante, la relation entre l'Ach et l'hyperactivité neuronale. Des agrégats de neurones isolés anatomiquement (fragments de cerveau de primates avec la circulation piale intacte) présentent une diminution du rythme cérébral spontané et une hypersensibilité à l'Ach. En effet, l'application de cette substance (0,5%) non seulement ramène le rythme à la normale, mais entraîne encore une décharge rythmique paroxystique.

L'administration d'anticholinestérasiques entraîne un syndrome d'excitation cérébrale [234, 251, 259 *b*, 260, 261, 262, 267, 332, 337, 368] aboli sporadiquement par l'atropine, le parpanit, le diparcol et plus systématiquement par les barbituriques [259 *b*].

Deux objections peuvent être soulevées.

La première s'adresse à l'Ach dont l'action convulsivogène n'apparaît que lors de l'utilisation de fortes doses. En effet, les solutions d'Ach sont de 1-10% pour l'application locale, de 1% pour le spray et de 60 mg i.v. pour le choc acétylcholinique. Dans ces deux dernières conditions, l'effet muscarinique de l'Ach (arrêt du cœur, hypotension) serait certainement un facteur non négligeable dans l'interprétation des résultats [4]. Mais les expériences de Moruzzi [360] et de Bonnet-Bremer [57] qui obtiennent une nette augmentation de l'activité électrique cérébrale à des concentrations d'Ach rapprochées des conditions physiologiques ( $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ) fournissent déjà une base plus solide au rôle convulsivogène de l'Ach.

La seconde objection se rapporte à l'effet convulsivant des anticholinestérasiques. Les résultats sont contradictoires. Aussi leur interprétation est-elle délicate.

Signalons seulement que certains auteurs comme Nachmansohn et coll. [368], Freedman et Himwich [174], Hawkins [254], Grob et coll. [234], etc. attribuent le syndrome d'excitation centrale à une accumulation de l'Ach par inhibition des ChE. D'après Heymans et coll. [259 *b*, 260, 261] cette excitation serait le résultat d'une action nicotinique directe des anticholinestérasiques.

## II. MODE D'ACTION DE L'ACH DANS L'ACTIVITÉ NEURONALE

En ce qui concerne l'acétylcholine, on ne connaît d'une façon précise ni son cycle métabolique, ni son rôle au niveau du SNC. Le problème est en pleine évolution. Les conceptions les plus diverses s'affrontent. Certains ne lui attribuent qu'une responsabilité limitée et tardive dans le déroulement de l'activité neuronale, alors que d'autres la considèrent comme le facteur fondamental de l'électrogénèse. Les travaux de Arvanitaki [17], Augustinsson [20, 21, 22], Bacq [23, 24], Bremer et Bonnet [56, 64, 65], Bronk [68], Bülbring et Burn [72], Eccles et coll. [69, 142, 143], Feldberg [156, 157, 158, 159], Fessard-Posternak [160, 398, 399], Heymans [259 *b*], Nachmansohn et coll. [365, 366, 369, 527], Minz [349], Thompson [487], Wadja [511, 512] et de Walop [513], montrent la complexité du problème. Bonnet et Bremer estiment que « l'hypothèse de l'intervention d'un médiateur acétylcholinique dans la transmission nerveuse centrale n'a jusqu'à présent été confirmée ni infirmée d'une façon décisive » [56, 160].

Le problème est encore plus difficile pour le pharmacologue. Les recherches neuro-pharmacologiques suivent en général les investigations d'avant-garde de la neurochimie et de la neurophysiologie. « Ces recherches se développent en faisant appel aux théories biochimiques, en s'appuyant sur des schémas plausibles de réaction entre constituants de la matière vivante, substances actives, ions et enzymes, en cherchant à partir de ces modèles à interpréter les actions pharmacologiques » [160].

C'est un de ces modèles biochimiques plausibles (fig. 118) qui nous a servi d'amorce pour nos recherches.

Dans la figure 18, nous présentons une vue schématique du métabolisme de l'acétylcholine dans le cadre du M.C.I., tel qu'il est envisagé actuellement à la lumière des travaux de: Nachmansohn et coll. [327, 364, 364 *b*, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371], Wilson [524, 525, 526, 527], Pope [395], Tower-Elliot [503], Mac Ilwain [272, 273], Elliot [145, 146, 148, 149], Quastel [402, 405, 406, 407], Boyer, Lardy, Philipps [61], Bovet et Bovet-Nitti [60], Colowick [100], Kaplan [282], Lee et Eiler [304], Lohmann [322], Roughton et Clark [444], Welsh et Hyde [523].

Dans une première phase « d'activité », sous l'effet de stimuli physico-chimiques efficaces ou sous l'effet de l'influx nerveux, l'Ach est libérée de son complexe inactif (P-Ach). L'ester libre agirait sur une protéine réceptrice (P.R.) en modifiant sa configuration. Il s'en suit une chute de la résistance de la membrane, l'ouverture de la barrière protéinique au flot ionique et le renversement de la polarisation de la membrane, générateur du potentiel électrique.

Une inactivation quasi-immédiate ( $< 0,1$  ms) par blocage ou par lyse interrompt cette action. Le turnover excessivement élevé ( $2.10^7$ ) de l'Ach permet d'expliquer la rapidité de cette inactivation.

Dans une seconde phase de « restauration », la resynthèse de l'ester de choline et le rétablissement de la tension ionique seraient assurés par l'apport énergétique fourni par le métabolisme glucidique, via ATP-créatine.

Il semble, en effet, que dans le SNC, le catabolisme glucidique soit l'unique source d'énergie. De plus, il a lieu presque exclusivement aux dépens du glucose sanguin, le glycogène n'existant qu'en très faible quantité. Il peut s'effectuer suivant deux voies: l'une partiellement, l'autre totalement aérobie.

La première, la voie classique d'Embden-Meyerhof aboutit, par glycolyse, à la formation de l'acide pyruvique; elle se poursuit, aérobiement, par la formation d'acétate actif et sa destruction dans le cycle Krebs.

La seconde, dont tous les intermédiaires ne sont pas connus, correspond à une dégradation entièrement oxydative du glucose [135, 136, 248, 249, 516, 517].



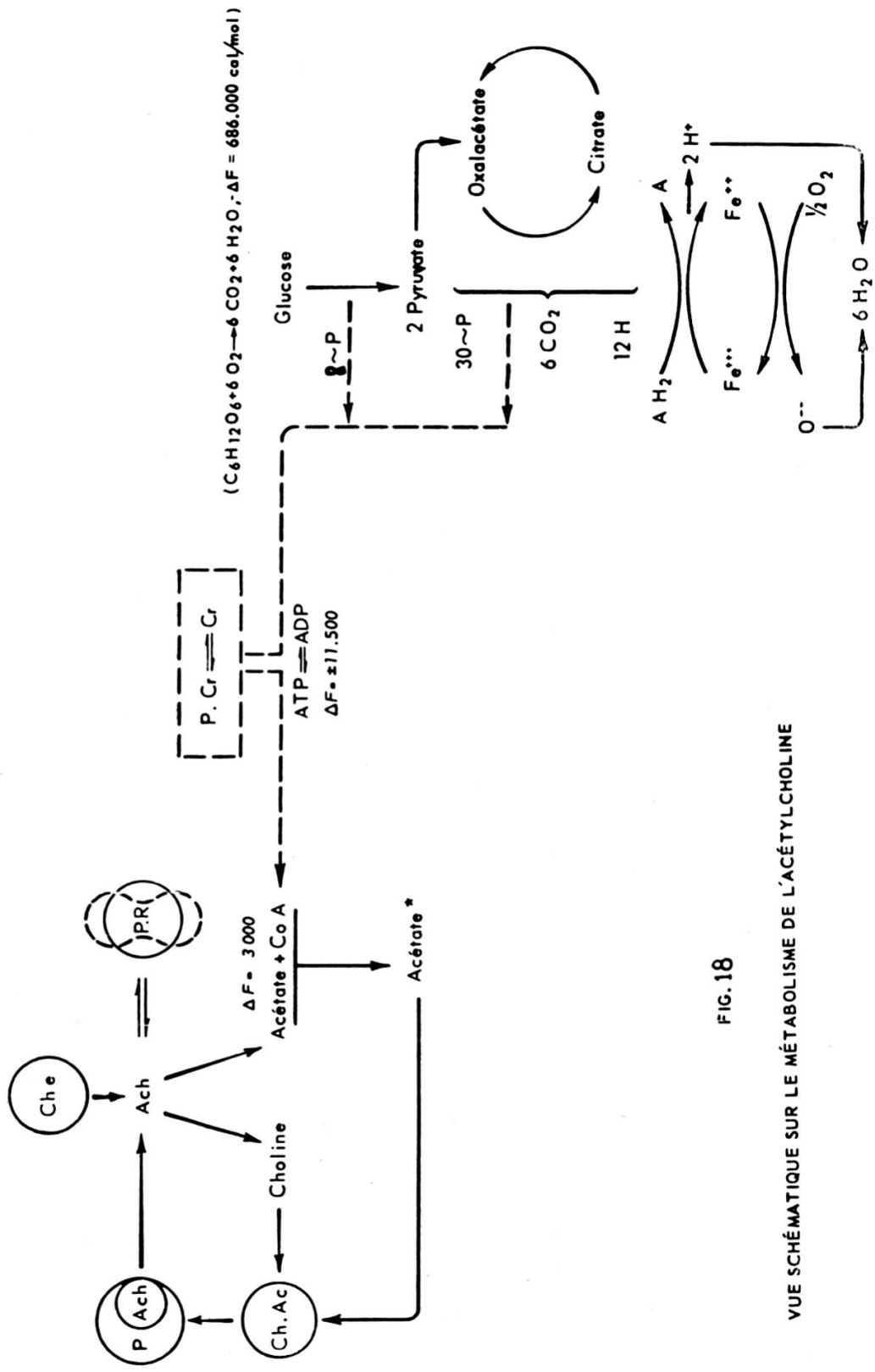


FIG. 18

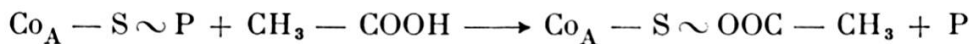
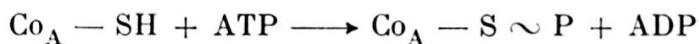
VUE SCHEMATIQUE SUR LE METABOLISME DE L'ACETYLCHOLINE

Du point de vue énergétique la dégradation anaérobie correspond à un apport de  $8 \sim P$ , tandis que la dégradation oxydative libre « en petite monnaie » une quantité d'énergie équivalant à  $30 \sim P$ .

Comme nous l'avons signalé, la cellule nerveuse puise l'énergie nécessaire pour le rétablissement de la polarisation de la membrane et pour la resynthèse de l'Ach ( $\Delta F = 3.000$ ) dans le réservoir énergétique créatinique par l'intermédiaire de l'ATP (fig. 18).

Dawson et Richter [110] ont examiné les variations des divers métabolites du cerveau de rat après la stimulation électrique. Ils constatent une baisse de la P-créatine qui atteint dès les premières secondes 50-70%. Le niveau d'ATP reste par contre quasi constant ce qui correspond à son rôle de transporteur.

L'ATP interviendrait comme fournisseur d'énergie pour former en présence d'acétylkinase l'acétyl-coenzyme A ou acétate actif (acétate \*).



\* L'acétate actif et la choline, en présence de cholinacétylase, reforment l'Ach qui est emmagasinée sous forme liée.

L'exposé ci-dessus montre que le métabolisme de l'Ach reste étroitement lié à l'activité fonctionnelle « soit dans la succession ordonnée des décharges spatiales et temporelles qui constituent l'activité normale du cerveau soit dans l'orage désorganisé qu'est l'attaque épileptique » [395]. C'est pourquoi il nous semble intéressant d'étudier l'action des antiépileptiques sur les deux processus enzymatiques qui dominent son métabolisme.

### III. MÉTABOLISME DE L'ACÉTYLCHOLINE ET MÉDICATION ANTIÉPILEPTIQUE

#### 1. *L'hydrolyse de l'Ach (Acétylcholinolyse).*

Nous avons examiné l'action des antiépileptiques sur l'activité cholinestérasique *in vitro* et *in vivo* [414].

Avant de passer à l'interprétation des résultats, il nous paraît utile de tracer les limites des méthodes (manométriques et électrotitrimétriques) employées. Elles nous ont donné des renseignements très précieux.

De plus, l'utilisation du coefficient  $b_5$  leur confère une grande précision; c'est pourquoi nous l'avons préféré au  $b_{30}$  qu'Augustinsson [20] détermine par simple extrapolation. Mais une réserve s'impose.

Ces méthodes utilisent des extraits de tissus (suspension, homogénat) et ne nous renseignent donc que sur l'activité cholinestérasique moyenne des tissus considérés. Pour les cholinestérases du sang, ce fait ne présente pas ou peu d'inconvénients, mais il n'en est pas de même de l'AchE du cerveau. De récents travaux de Koelle [288] et de Couteaux [105] ont montré en effet l'inégale distribution de l'acétylcholinestérase au niveau des différentes structures cytologiques nerveuses.

Il faut donc, comme le remarque Heymans [259 b] garder une prudente réserve lors de l'interprétation des résultats obtenus avec les extraits globaux.

A. *Les expériences effectuées in vitro* ont montré que de faibles concentrations ( $1-100 \cdot 10^{-8}$ ) de DFP et de physostigmine exercent sur les cholinestérases du cobaye (fig. 19) une inhibition nette mais variable suivant le type d'enzyme.

Dans les mêmes conditions, les différents antiépileptiques étudiés n'entraînent aucune action inhibitrice significative, quelle que soit la dose employée, et que l'on considère la ChE du plasma, l'AchE des érythrocytes ou celle du cerveau (fig. 19).

La faible diminution de l'activité cholinestérasique que nous avons constatée, avec la méthode manométrique, en présence de phénobarbital ( $1,51 \cdot 10^{-2}$  M) ne semble pas due à une action inhibitrice de cette substance, mais, comme l'ont montré les dosages électrotitrimétriques, à l'alcalinité du sel sodique employé.

Torda et Wolff [501] étudient, par la méthode manométrique et une méthode de Glick modifiée, l'effet de certains anticonvulsivants sur l'activité cholinestérasique du sérum humain et du cerveau de grenouille. Ils obtiennent également des résultats négatifs pour des concentrations s'étalant de  $10^{-5}$  à

$10^{-2}$ M. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'autres travaux portant sur une étude simultanée de l'action *in vitro* des anti-épileptiques sur les ChE, mais des expériences isolées ont été effectuées avec les barbituriques. Bernheim et Bernheim [45, 46] ont montré que les barbituriques (phénobarbital 0,001 M) ne présentent *in vitro* aucun effet inhibiteur sur la ChE du

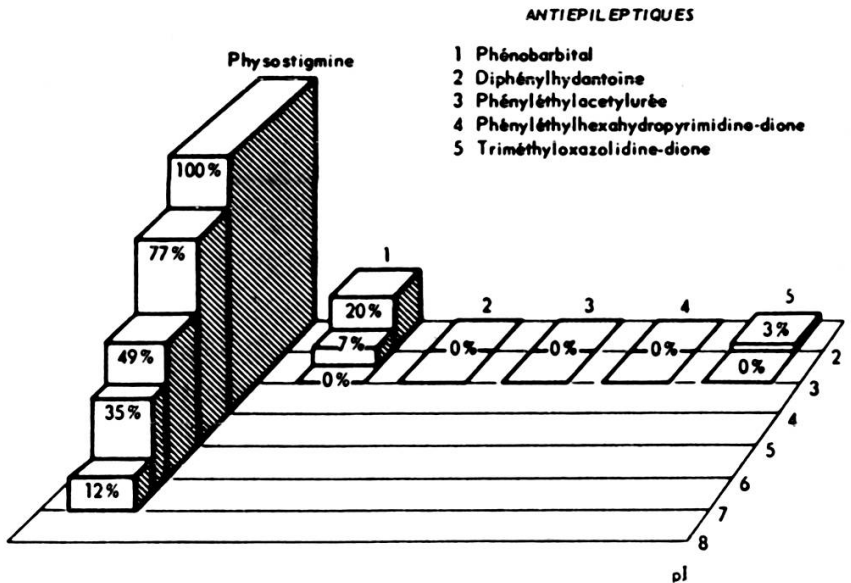


Fig. 19.

Effet des antiépileptiques sur l'Acétylcholinestérase du cerveau *in vitro*.

Plan vertical: pour-cent d'inhibition.  
 Plan antéro-postérieur: colog. des doses.  
 Plan horizontal: les drogues étudiées.

cerveau. Adriani et Rovenstein (1941) constatent également l'absence d'inhibition du méthyl-cyclohexényl-N-méthylbarbiturate sodique. Schütz utilise le phénobarbital et le méthylbarbital et effectue, par la méthode Hall-Lucas, une série de dosages sur la ChE sérique [456]. Les concentrations de phénobarbital utilisées s'étalent de 0,002 à 0,16 M. Il n'a pas trouvé de différence significative avec ou sans barbiturique. Lévy [309], au contraire, signale l'action inhibitrice du butyléthylmalonylurée sur le sérum de cheval (méthode Warbourg). Cette inhibition, qui est de l'ordre de 30% pour  $10^{-2}$ M, ne serait-elle pas due, comme dans nos expériences personnelles avec la méthode manométrique, à l'alcalinisation de la solution par le sel sodique ?

B. Pas plus que l'étude *in vitro*, l'*administration in vivo*, en dose unique (DF<sub>95</sub>), des antiépileptiques étudiés n'a entraîné de variations significatives du taux des cholinestérases étudiées<sup>1</sup>. Schutz [457] a constaté également que les barbituriques, en dose unique, n'exercent aucun effet sur les ChE sériques humaines et de cobaye. Frommel, Favre et Vallette [183] ont montré que les barbituriques entraînent une inhibition moyenne de la ChE sérique. Comme les produits utilisés étaient dissous dans l'éthyl-uréthane, il est possible que ce dernier soit le seul responsable de cette inhibition.

De même, Lévy trouve une inhibition de 50% des ChE du sérum et des érythrocytes chez les rats ayant reçu des doses dormitives (60 mg) de butyléthylmalonylurée [309].

C. Les résultats concernant l'*administration chronique* montrent que chez les cobayes recevant quotidiennement 40 mg de Phénobarbital pendant 30-70 jours, l'AchE du cerveau et des érythrocytes reste stable, mais que la ChE plasmatique baisse progressivement (fig. 20). Cette baisse atteint 40-60% en 7-10 jours et se maintient pendant toute la durée du traitement. Si on supprime le phénobarbital, les animaux — comme l'ont également observé Fraser et Isbell [173] — peuvent présenter un syndrome d'abstinence. Quant à la ChE, elle remonte à son niveau initial en 9-10 jours. Schütz obtient des résultats analogues en clinique [457]. L'administration chronique de phénobarbital est suivie, après une vingtaine de jours, d'une baisse d'environ 50% de la ChE sérique. L'interruption brusque du traitement entraîne chez le malade l'apparition du syndrome paroxystique d'abstinence: les crises psychomotrices, du petit mal et du grand mal se succèdent à une séquence régulière; l'équilibre clinique est atteint au moment où la ChE a terminé sa lente remontée (environ 3 semaines).

<sup>1</sup> Nous avons constaté que les variations interanimales de la Pseudo-ChE et de l'AchE du cobaye sont assez grandes et significativement supérieures aux variations intra-animales. C'est pourquoi nous avons systématiquement effectué un contrôle initial du sang de chaque animal et nous avons rapporté ensuite individuellement les résultats pharmacologiques.

Devant ces résultats cliniques et expérimentaux une question se pose :

Existe-t-il une relation entre les variations de l'activité cholinérasique et l'effet anticomitial des antiépileptiques hypnotiques administrés en traitement chronique ?

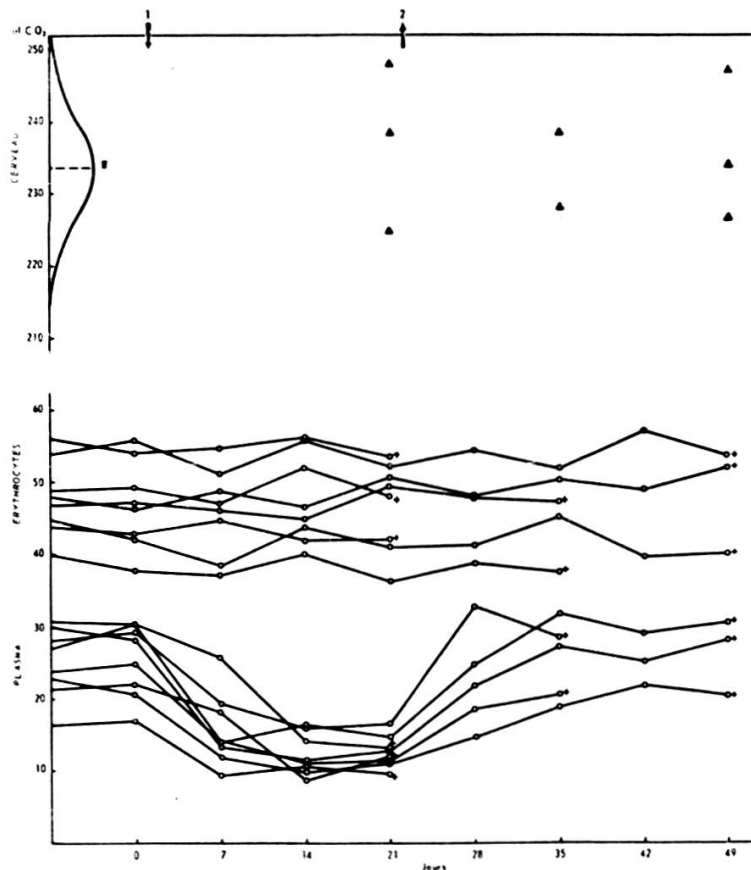


Fig. 20.

Effet de l'administration chronique du Phénobarbital sur les Cholinérasés du plasma, des hématies, du cerveau.

En abscisse: le temps (jours).

En ordonnée:  $\mu\text{l CO}_2$ .

1. Administration du Phénobarbital.
2. Suppression du Phénobarbital.

Schütz interprète la baisse initiale de la ChE sérique comme étant due non à une inhibition mais à une réduction du taux de cet enzyme par « counter adaptation », au faible rendement d'Ach en présence de barbituriques. L'apparition du syndrome d'abstinence lors de l'interruption du traitement serait une preuve de ce mécanisme. L'Ach reviendrait beaucoup plus

rapidement que la pseudo-cholinestérase sérique à son taux normal. Ce décalage entraînerait un status cholinergique extériorisé par le syndrome d'abstinence.

Schütz estime que la pseudo-cholinestérase du sérum pourrait donc servir comme indicateur de la valeur moyenne du système cholinergique et que l'activité cholinestérasique serait étroitement liée à l'effet antiépileptique.

Certains travaux effectués dans des domaines différents pourraient également être cités en faveur d'une interdépendance entre l'activité cholinergique et la pseudo-cholinestérase.

Ainsi, après l'administration de doses minimales de DFP, Koelle, Koelle et Friedenwald (1950) obtiennent des mouvements spontanés de l'iléon de chat. Avec le même inhibiteur, Ord et Thompson [375] observent une démyélinisation des nerfs périphériques.

Ces résultats, bien que sans portée générale, convergent vers l'hypothèse de Schütz. Mais le problème est plus complexe. Cette hypothèse soulève bien des objections.

D'une part, l'inhibition complète de la pseudo-ChE par des anticholinestérasiques sélectifs ne touchant que peu ou pas l'AchE n'entraîne pas de syndrome d'accumulation d'acétylcholine [42, 251]. D'autre part, malgré de nombreux travaux contradictoires [211, 212, 260, 309, 337, 342, 369, 374, 453, 510], il semble que l'AchE soit plus étroitement liée au métabolisme de l'Ach que la pseudo-ChE. Si un mécanisme de « counter adaptation » s'effectuait, il serait donc plus normal qu'il intéresse surtout l'AchE. Or, lors de l'administration chronique des antiépileptiques, nous n'avons enregistré aucune variation de l'AchE, ni dans les érythrocytes ni même dans le cerveau.

Enfin, il semble que le rôle de la ChE sérique soit moins lié à l'hydrolyse de l'acétylcholine qu'au métabolisme général. Des travaux expérimentaux et cliniques [42, 202, 203, 476] ont montré une diminution considérable de cet enzyme au cours des hépatites infectieuses et toxiques. On peut alors se demander si la baisse de la ChE sérique que nous avons constatée n'est pas un simple témoin d'une insuffisance hépatique due aux barbituriques ? Des épreuves fonctionnelles parallèles fourniraient vraisemblablement des renseignements utiles à ce sujet.

*En conclusion, nos expériences in vitro et in vivo ont montré que ni l'AchE ni la pseudo-ChE ne semblent liées d'une façon spécifique à l'effet antiépileptique des produits étudiés, quelles que soient leurs structures chimiques ou leur mode d'action spécifique envers les diverses formes de l'épilepsie.*

On peut cependant envisager un autre mode d'action des antiépileptiques sur l'activité cholinestérasique, mais qui s'effectuerait indirectement par l'intermédiaire du  $\text{CO}_2$ . L'acidose due à un excès de  $\text{CO}_2$  entraînerait une inhibition de la ChE et donc une accumulation d'Ach. Himwich et coll. [262] rapportent que les crises du grand mal sont précédées d'une élévation du  $\text{CO}_2$  dans le sang.

D'autre part, l'inhalation de  $\text{CO}_2$  [205] peut augmenter la fréquence du rythme spontané et déclencher des crises épileptiformes chez les chiens soumis à un régime riche en méthionine [426, 427]. Enfin, nous avons vu que, pendant la crise et la post-crise pentétrazolique, on observe une acidose proportionnelle à l'intensité de l'accès convulsif [412, 509]. L'administration d'antiépileptiques, tels que le Phb et la Phéa, supprime et la crise et la baisse de la réserve alcaline.

Peut-on envisager que l'abolition du paroxysme épileptique soit liée, par le canal cholinestérasique, à la neutralisation de l'acidose ?

Une conception similaire tente d'expliquer l'étiopathogénie et la thérapeutique du petit mal. Lennox et Gibbs [306] ont trouvé dans cette forme, tant dans la période précritique que pendant l'accès, des valeurs anormalement basses de  $\text{CO}_2$ .

D'autre part, les contrôles effectués chez les malades ont montré que l'acapnie entraîne l'apparition de complexes pointe-onde (3,6 c/s), tandis que l'inhalation de  $\text{CO}_2$  (10%) rétablit le rythme normal.

Gesell [206] suppose que l'alcalose, due à la baisse de  $\text{CO}_2$ , augmente l'activité cholinestérasique, entraînant ainsi une diminution du taux d'Ach. Le petit mal serait lié à la double baisse du  $\text{CO}_2$  et de l'Ach. Les antiépileptiques actifs envers le petit mal agiraient sur ces deux facteurs.



Quel poids peut-on accorder à ces hypothèses ? Il semble indéniable que le  $\text{CO}_2$  joue un rôle primordial dans la genèse de l'épilepsie — surtout dans le petit mal — et que la thérapeutique doit tenir compte des facteurs qui règlent son taux.

L'hypothèse selon laquelle l'action de  $\text{CO}_2$  s'effectuerait par l'intermédiaire des cholinestérases nous laisse toutefois assez sceptiques. Les variations correspondantes du pH sanguin semblent trop minimes pour pouvoir modifier aussi sensiblement la réaction enzymatique. Ainsi à  $\text{pH} = 8$  (nette alcalose), l'activité cholinestérasique n'est que de 20% supérieure à l'activité à  $\text{pH} = 7,3$  [217]. Il semble plutôt que le  $\text{CO}_2$  intervienne en modifiant la relation  $\text{pH} \frac{\text{extra}}{\text{intra}}$  cellulaire, la rupture de cet équilibre entraînant la libération d'Ach [405].

Si le mécanisme des antiépileptiques doit être envisagé dans le cadre du métabolisme intermédiaire cérébral et particulièrement de celui de l'Ach, ce n'est donc pas du côté de l'acétylcholinolyse qu'il faut le chercher. Les facteurs liés à la production de l'Ach représentent une source plus riche en renseignements sur le mécanisme intime de l'action antiépileptique.

## 2. La synthèse de l'Ach (Acétylcholinogénèse).

Pour notre étude préliminaire concernant l'action des antiépileptiques sur la synthèse de l'Ach, nous avons choisi deux antiépileptiques actifs contre le grand mal: le Phb et la Dph.

Nous avons fait une première série d'expériences en aéro-biose; les résultats ont mis en évidence une nette inhibition de la synthèse acétylcholinique par les produits étudiés. Cette inhibition est, pour une concentration de  $10^{-3}$  M, de l'ordre de 30%, le Phb étant le plus puissant (tableau VI).

Pouvons-nous en déduire que les antiépileptiques, s'ils sont sans action sur l'enzyme hydrolysante de l'Ach, exercent, par contre, une inhibition sur l'enzyme de la synthèse ?

Le problème est beaucoup plus complexe. En effet, la synthèse de l'acétylcholine [369] exige non seulement la présence

TABLEAU VI.

*Effet du phénobarbital et de la diphénylhydantoïne sur l'acétylation de la choline\*.*

produit	Phénobarbital		Diphénylhydantoïne	
	Conc. finale .	$0,5 \cdot 10^{-3}$	$10^{-3}$	$0,5 \cdot 10^{-3}$
Aérobiose . .	85	65	93	72
Anaérobiose .	101	98	104	105

de la ChAc, mais encore un apport énergétique ( $\Delta F = 3.000$ ). La baisse de l'Ach que nous avons enregistrée peut donc être attribuée à l'action des médicaments sur l'un ou sur l'autre de ces facteurs. C'est pourquoi nous avons complété nos recherches par des expériences parallèles en anaérobiose. L'inhibition a été nulle quelque soit la dose ou le médicament considérés. Les antiépileptiques n'exercent donc pas d'action inhibitrice sur la ChAc. Ils semblent plutôt intervenir en agissant directement ou indirectement sur le facteur énergétique. La littérature ne nous a pas fourni de renseignements concernant l'intervention des antiépileptiques sur l'énergétique de cette synthèse.

Les travaux sur les narcotiques (barbituriques) effectués par Quastel [278, 343, 403, 404], Etling et Rosenberg [151b, 439, 440], Torda et Wolff [501] et McLennan et Elliot [144, 334], nous permettent, par l'intermédiaire du Phb (antiépileptique narcotique), d'aborder la discussion de ce problème. Les narcotiques agissent-ils sur l'enzyme de l'acétylation ou sur la chaîne des réactions exergoniques ?

Quaste. [403, 406, 407] a mis en évidence une action inhibitrice du Phb au niveau du système flavine-cytochrome. Ayant enregistré une inhibition simultanée de l'acétylation [278] cet auteur envisage une corrélation entre ces deux processus. Il semble toutefois douteux que l'inhibition de la res-

\* La quantité d'Ach synthétisée en présence d'antiépileptiques a été exprimée en pour-cent du contrôle (1 heure d'incubation).

piration puisse être rendue seule responsable de la dépression de l'activité fonctionnelle. En effet, McLennan et Elliot [334] rapportent qu'une réduction de 15% de la respiration cellulaire est associée à une diminution bien supérieure (50%) de la synthèse de l'Ach.

Etant donné que la source énergétique immédiate de l'activité neuronale est représentée par les  $\sim P$ , on peut envisager un blocage de la « dynamo biologique » que constitue le système ATP-Phosphagène.

Le Page [307] constate qu'en présence de narcotiques le réservoir énergétique se maintient à un niveau maximal. L'action sédatrice de ces produits s'expliquerait par l'incapacité où se trouve la cellule de puiser l'énergie nécessaire à son activité fonctionnelle. Le réservoir énergétique ne se viderait plus.

McElroy [333] suggère que les narcotiques interfèrent avec le métabolisme des liaisons phosphates ( $\sim P$ ). Ils empêcheraient leur formation aux dépens des oxydations cellulaires. Celles-ci se poursuivent à une vitesse suffisante pour le maintien de la vie cellulaire mais elles ne sont plus couplées avec les réactions énergétiques des  $\sim P$ . Le réservoir énergétique ne se remplirait plus.

Ce court aperçu de l'action des barbituriques (narcotiques) sur le MCI ne permet qu'une extrapolation partielle sur le point d'attaque des antiépileptiques, limitée aux antiépileptiques narcotiques (Phb).

Les effets du Phb sont-ils redevables à la composante narcotique ou à la composante antiépileptique ?

La réponse est difficile, car l'inhibition de la synthèse de l'acétylcholine a été obtenue tant par des narcotiques non anti-épileptiques (évipan, éthyluréthane, hydrate de chloral, etc.) que par des antiépileptiques narcotiques (Phb).

*Dans l'ensemble, l'étude des relations : métabolisme de l'Ach et médication antiépileptique, nous permet de tirer les conclusions suivantes :*

Aucun rapport ne peut être établi entre les antiépileptiques de synthèse étudiés et le processus d'inactivation de l'Ach.

L'acétylcholinolyse (activité cholinestérasique spécifique et non spécifique) n'est en effet modifiée par aucun des produits antiépileptiques. Ces conclusions sont valables tout au moins dans le cadre de nos méthodes d'investigation (extraits cérébraux totaux).

L'hypothèse de Tower et coll. [502 b, 504] d'une inactivation par blocage de l'Ach libre, doit être retenue pour l'étude des antiépileptiques. A la suite d'une série d'expériences préliminaires, ces auteurs rapportent d'ailleurs que les analgésiques et les antiépileptiques (Phb et Dph) augmentent la capacité du cerveau de lier l'Ach.

L'étude de l'acétylcholinogénèse, par contre, nous a fourni des renseignements plus concluants. Les antiépileptiques étudiés, dormitifs ou non, inhibent la synthèse de l'acétylcholine. Mais ces conclusions sont provisoires car elles sont limitées à l'étude de deux produits; d'autre part, elles se rapportent uniquement à l'examen des facteurs directs de l'acétylation de la choline. Une analyse spatiale ou temporelle plus poussée des réactions précurseurs, et particulièrement des phosphorylations oxydatives, ouvrira vraisemblablement de nouvelles perspectives.

## CONCLUSIONS

Ce travail est consacré au problème de la médication antiépileptique, vu sous l'optique de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale. Les faits expérimentaux enregistrés sont groupés autour de deux idées directrices.

La première, d'intérêt immédiat, envisage une réponse par voie expérimentale aux exigences thérapeutiques de la clinique. Elle comporte un bilan des données expérimentales concernant la médication symptomatique représentée par les chefs de file des principaux groupes chimiques à pouvoir antiépileptique: phénobarbital (barbituriques), diphénylhydantoïne (hydantoïnes), phénacétylurée et phényléthylacétylurée (acylurées), triméthylloxazolidine dione (oxazolidines diones) et phényléthylhexahydropyrimidine dione (pyrimidines diones).

Cette étude est précédée d'un exposé critique des MÉTHODES utilisées en expérimentation pour la reproduction des différentes épilepsies centroencéphaliques (classification Penfield-Jasper).

Le *grand mal* peut être obtenu systématiquement chez l'animal (cobaye, lapin, chat, rat, singe) par voie chimique et par voie électrique. L'épilepsie électrique expérimentale ou électrocrise-seuil, ayant servi de test de base pour l'évaluation du pouvoir antiépileptique, le dispositif technique et la méthode utilisés sont décrits d'une façon plus détaillée.

La reproduction du *petit mal* est moins aisée. Les diverses techniques (Ziskind, Chenoweth, Droogleever-Jasper, Monnier-Laue) entraînent chez l'animal un syndrome bioélectrique similaire au paroxysme humain. En revanche, le tableau séméiologique est moins riche et les symptômes moins bien délimités. La dissolution de conscience n'a pas été mise en évidence et les akinésies font défaut.

Les formes de l'*épilepsie psychomotrice* (test à la nicéthamide, test électrique de Toman) sont grossières et incomplètes par rapport à la finesse et à la multitude des symptômes cliniques. De plus, leur signification est discutable (infracrise de type grand mal).

Ces méthodes sont donc fidèles pour la reproduction du grand mal, restreintes pour le petit mal et douteuses pour la forme psychomotrice.

Les RÉSULTATS concernent les renseignements fournis par l'expérimentation sur l'efficacité et la tolérance des antiépileptiques.

Les épilepsies expérimentales standards sont des entités polysyndromatiques (état de coma, syndromes somato-moteur, neuro-végétatif, humoral et bioélectrique), dont le tableau est superposable, compte tenu du facteur animal, à l'épilepsie-maladie. Les composants de la crise présentant une importance physiologique et pouvant être aisément observés et enregistrés ont été choisis comme éléments de référence pour l'étude pharmacodynamique. Aussi ont-ils été définis qualitativement et quantitativement (méthodes biométriques).

*L'efficacité* des antiépileptiques de synthèse a été examinée du point de vue puissance et durée d'action.

En ce qui concerne le grand mal, les données expérimentales obtenues ont permis de classer les produits testés en deux groupes :

- antiépileptiques de type suppressif, tels que le phénobarbital et les acylurées. Ils suppriment intégralement le syndrome comato-convulsivo-végétatif; leur protection envers les syndromes humoral et bioélectrique est nette quoique incomplète;
- antiépileptiques de type modificateur, tels que la diphénylhydantoïne et la phényléthylhexahydropyrimidine dione. Ces produits transforment le grand mal en une forme mineure de l'épilepsie: électroabsence pour la phényléthylhexahydropyrimidine dione et électro-convulsion de type clonique pour la diphénylhydantoïne.

L'analyse de la durée d'action des mêmes produits nous a montré qu'elle est inférieure à 24 heures pour les acylurées, l'hexahydropyrimidine dione et la tridione, mais supérieure à 24 heures pour la diphénylhydantoïne et le phénobarbital.

Dans le petit mal de Ziskind, les oxazolidines diones suppriment complètement les bouffées caractéristiques de pointe-ondes.

L'épilepsie psychomotrice (nicéthamide) est supprimée par le phénobarbital et les acylurées. Le syndrome bioélectrique ne s'est montré sensible qu'aux acylurées.

*La toxicité* mineure (phénomènes toxiques secondaires) et la toxicité majeure (léthalité) ont été examinées pour l'ensemble des antiépileptiques et une hiérarchisation a été effectuée.

*La marge de sécurité* des antiépileptiques, chiffrée par divers index (index 50, index thérapeutique et coefficient de danger) a permis de mettre en évidence :

- la bonne tolérance des acylurées et de la phényléthylhexahydropyrimidine dione et
- l'interférence des zones actives et de toxicité mineure pour les antiépileptiques classiques (phénobarbital et diphénylhydantoïne).

La confrontation des données expérimentales avec celles de la clinique a confirmé, et dans certains cas permis d'expliquer,

l'effet des produits actifs contre le grand mal en clinique, tant pour leur degré et leur durée d'action que pour leur tolérance.

Si les résultats vont de pair pour le grand mal, ils sont par contre défavorables ou mêmes contradictoires pour le petit mal et la forme psychomotrice.

La relation existant entre la structure chimique des anti-épileptiques et leur effet pharmacodynamique (efficacité et toxicité) est discutée.

Un bref aperçu sur le point d'impact des antiépileptiques au niveau du SNC et du système endocrinien (hypophyso-cortico-surrénalien) montre la complexité du problème et l'insuffisance des connaissances actuelles.

Le second concept directeur de cet ouvrage n'a pas de finalité immédiate. Il représente un travail d'approche du problème peu connu du mécanisme d'action des antiépileptiques. Quelques tentatives sont envisagées dans le cadre du métabolisme cérébral intermédiaire, particulièrement celui de l'*acétylcholine*.

L'action des antiépileptiques sur l'hydrolyse et la synthèse de l'*acétylcholine* a été suivie par les méthodes manométriques et électrotrimétriques.

Les résultats montrent qu'il n'y a aucune relation significative entre la médication anticomitiale et les phénomènes d'*acétylcholinolyse*.

Par contre, un rapport assez étroit semble exister entre ces produits et le phénomène d'*acétylcholinogenèse*. Des expériences parallèles, en aérobiose et en anaérobiose, ont montré que les antiépileptiques sont sans action sur la cholinacétylase; néanmoins ils inhibent la synthèse de l'*acétylcholine*. Cette action pourrait être attribuée à une interférence avec les phosphorylations oxydatives.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ADRIAN, E. D. et G. MORUZZI, *J. Physiol.*, 1939, 95, 1.
2. — et G. MORUZZI, *J. Physiol.*, 1939, 97, 153.
3. — et G. MORUZZI, 3<sup>e</sup> Intern. Neurol. Congress Copenhagen, 1939, 209.

4. AJMONE-MARSAN, C. et M. G. F. FUORTES, *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 283.
5. — et F. MAROSSERO, *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 133.
6. ALDRIGE, W. N., *Biochem. J.*, 1950, 46, 151.
7. ALLES, G. A., C. H. ELLIS, G. A. FEIFEN et M. A. REIMANN, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1947, 89, 358.
8. — et R. C. HAWES, *J. Biol. Chem.*, 1940, 133, 375.
9. ALTSCHULE, M. D., *Arch. Neurol. and Psych.*, 1949, 62, 624.
10. AMANTEA, G., *Arch. int. Physiol.*, 1921, 18, 474.
11. AMMON, R., *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1934, 233, 486.
12. ANDRES, E., *L'influence du chlorure et du manganochlorure d'acétylcholine sur la glycémie et sur l'équilibre du calcium et du potassium du sang chez le cobaye*. Thèse Sc., Genève, 1951.
13. ARIEFF, A. J., *Quart. Bull. Northwestern Univ. School*, 1948, 22, 10.
14. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1951, 12, 19.
15. ARNONE, G. et G. RABONI, *Il Pisani*, 1939, 59, 2.
16. ARVANITAKI, A., *Propriétés rythmiques de la matière vivante*, Hermann, Paris, 1938.
17. — et N. CHALAZONITIS, *Arch. Sc. Physiol.*, 1949, 3, 421.
18. ASHBY, W. R., *J. Ment. Sci.*, 1949, 95, 275.
19. ASUAD, J., *Contribution à l'étude de l'épilepsie expérimentale*, Thèse méd., Paris, 1940.
20. AUGUSTINSSON, K. B., *Acta Physiol. Scand.*, 1948, 15, suppl. 52.
21. — *The Enzymes*. 1950, vol. I, part. 1, 443; 1952, vol. II, part. 2, 906. Academic Press Inc., New-York.
22. — et D. NACHMANSOHN, *Science*, 1949, 110, 98.
23. BACQ, Z. M., *L'acétylcholine et l'adrénaline. Leur rôle dans la transmission de l'influx nerveux*, Liège, 1947.
24. — et R. WEEKERS, *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1949, 489.
25. BARANY, E. H., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1946, 73, 189.
26. — et E. STEIN-JENSEN, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1946, 73, 1.
27. BARKER, W., *Psychosom. Med.*, 1948, 10, 73.
28. — *Psychosom. Med.*, 1948, 10, 193.
29. BARKER, S. B., E. SHORR et M. MALAM, *J. Biol. Chem.*, 1939, 129, 33.
30. BARTTER, F. C., F. ALBRIGHT, A. P. FORBES, A. LEAF, E. DEMPSEY et E. CARROL, *J. Clin. Inv.*, 1951, 30, 237.
31. BARUK, H., *Encéphale*, 1933, 2, 645.
32. — *Nerv. et Ment. Dis.*, 1949, 110, 218.
33. — DAVID, RACINE et LEURET, *Revue neurol.*, 1940, 5, 1.
34. BASTIE, J. et A. FERNANDEZ, *Presse Médicale*, 1952, 60, 471.
35. BATTELLI, M. F., *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 883.
36. BEAUDOIN, A., *C. R. S. Med. Hop. Presse médicale*, 1940, 56, 624.
37. — *Bull. Acad. Med.*, 1941, 124, 239.
38. — *Vie méd.*, 1942, 8, 115.
39. — et P. HAZARD, *Bull. Acad. Med.*, 1941, 125, 39.



40. BEAUDOIN A., et A. REMOND, *Bull. Acad. Med.*, 1942, 126, 379.
41. BECKETE et S. GELLHORN, *Am. J. Physiol.*, 1948, 153, 133.
42. BERNARD, H., A. GAYDOS et M. GAYDOS-TÖRÖK, *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 347.
43. BERGER, F. M., *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1952, 104, 229.
44. BERNHEIM, F., *Fed. Proc.*, 1947, 6, 238.
45. — et M. L. C. BERNHEIM, *J. Biol. Chem.*, 1946, 163, 683.
46. — M. L. C. BERNHEIM et G. S. EADIE, *Fed. Proc.*, 1948, 8, 184.
47. BERTAGLIA, G., *Soc. It. di Psich. Firenze*, 1940, XIII<sup>e</sup> Congrès.
48. BERTRAND, Y., Th. GAYET-HALLION et D. QUIVY, *J. Pharmacol.*, 1949, 41, 449.
49. — D. QUIVY et Th. GAYET-HALLION, *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1948, 142, 1357.
50. — D. QUIVY et Th. GAYET-HALLION, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 88, 106.
51. BINI, L., *Schweiz. Arch. Neurol. et Psychol.*, 1937, 39, 121.
52. BJORNBOE, J., *Presse Méd.*, 1954, suppl. 56, 289.
53. BLISS, C., *Ann. Appl. Biol.*, 1922, 134, 67.
54. BOGUE, Y. et H. C. CARRINGTON, *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, 8, 230.
55. BOLLER, W., *Schw. Med. Wschr.*, 1943, 21, 699.
56. BONNET, V. et F. BREMER, *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1948, 143, 1442.
57. — et F. BREMER, *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 1442.
58. BORGARELLO, G., *Schizofrénie*, 1939, 7, 7.
59. BORNSTEIN, M. B., *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 349.
60. BOVET, D. et F. BOVET-NITTI, *Structure et activité des médicaments du système nerveux végétatif*. S. Karger, Bâle, 1948.
61. BOYER, P. D., H. A. LARDY et P. H. PHILIPPS, *J. Biol. Chem.*, 1943, 149, 529.
62. BRAUER, R. W. et M. A. ROOT, *Am. J. Physiol.*, 1947, 149, 611.
63. BRAUN, F., *Schw. Med. Wschr.*, 1952, 17, 469.
64. BREMER, F. et V. BONNET, *J. Physiol.*, 1948, 40, 132 A.
65. — et V. BONNET, *Colloques Internat. du Centre National de la Recherche Scientifique*, 1950, 22, 363.
66. BRENNER, C. et H. H. MERRIT, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1942, 48, 382.
67. BROCK, N. et F. GEX, *Arzneimittelforschung*, 1951, 2, 63.
68. BRONK, D. W., *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 380.
69. BROOKS, C. MAC et J. C. ECCLES, *J. Neurophysiol.*, 1949, 11, 365.
70. BROWN, W. C., *Epilepsia*, 1953, 1, 127.
71. — D. O. SCHIFFMAN, E. A. SWINYARD et L. S. GOODMAN, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1953, 107, 273.
72. BÜLBRING, E. et J. H. BURN, *J. Physiol.*, 1941, 100, 337.
73. BUTTER, A. J. M., *Brit. Med. J.*, 1948, 1, 13.
74. BUTTLER, T. C., *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1952, 104, 299.
75. — et M. T. BUSH, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1939, 65, 205.

76. CAILLEAUT, R., *Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par le diphénylhydantoïnate de soude*, Thèse méd., Paris, 1942.
77. CALABRO, Q., *Riv. Biol. Perugia*, 1938, 26, 224.
78. CANNON, W. B., *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*, Appleton-Century, N. Y., 1939.
79. CEBALLES, A. D., *Cordoba Medica*, 1928, 20, 5.
80. CERLETTI, U., *Riv. sper. di freniatria*, 1940, 64, 209.
81. — *Recenti progr. med.*, 1949, 3, 1.
82. — « L'électrochoc », *Congrès, Int. Psych.*, Herman, Paris, 1950, 1.
83. CHAUCHARD, P., *Presse Médicale*, 1945, 34, 454.
84. — et Y. BERTRAND, *Bull. Acad. Méd.*, 1944, 128, 607.
85. — H. MAZOUÉ et R. LECOQ, *C. R. As. Sc.*, 1943, 217, 619.
86. — H. MAZOUÉ et R. LECOQ, *Presse Médicale*, 1945, 53, 201.
87. CHEN, G., R. PORTMAN, C. R. ENSOR et A. C. GRATTON, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1951, 103, 54.
88. CHENOWETH, M. B., *J. Pharm. Exper. Therap*, 1947, 90, 76.
89. — et E. F. ST. JOHN, *Res. Publ. Ass. nerv. ment. dis.*, 1947, 26, 299.
90. CHEYMOL, J., *J. Physiol.*, 1949, 41, 144 A.
91. — *Act. Pharmacol.*, 1950, II<sup>e</sup> série, 1; Masson, Paris, 1950.
92. — et J. THUILLIERS, *Arch. int. Pharmacodyn*, 1950, 83, 593.
93. CHOROBSKI, J. et W. PENFIELD, *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1932, 28, 1257.
94. CHU, W. C. et R. L. DRIVER, *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1947, 64, 245.
95. CICARDO, V. H., *J. Neurol. Ment. Dis.*, 1945, 101, 527.
96. CLEMENTI, A., *Arch. di Fisiologia*, 1929, 27, 356.
97. COBB, St. et S. E. FINESINGER, *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1932, 28, 1243.
98. COLLIN, R. et L. HENNEQUIN, *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1936, 121, 81 et 1405.
99. COLOMBATI, S. et A. BOVOLINI, *Rivista di Neurologia*, 1947, 17, 323.
100. COLOWICK, S. P., *The Enzymes*, 1952, vol. II, part. I, 114. Academic Press Inc., New-York.
101. CONE, W. V., D. B. TOWER et D. Mc EACHERN, *Tr. Am. Neurol. Ass.*, 1948, 73, 59.
102. COSSA, P., *Physiopathologie du système nerveux: du mécanisme au diagnostique*, Masson, Paris, 1950.
103. COSTA, P. J. et D. D. BONNYCASTLE, *J. A. M. A.*, 1952, 149, 1093.
104. — et D. D. BONNYCASTLE, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, 91, 330.
105. COUTEAUX, *Arch. int. Physiol.*, 1951, 59, 526.
106. CROCCI, E., *Etalonnage de substances antiépileptiques au cours du choc électrique expérimental*, Thèse méd., Genève, 1952.
107. MAC CULLOCH, W. S., *EEG Clin. Neuro-Physiol.*, 1949, 1, 19.

108. DAMESHEK, W., A. MEYERSON et J. LOMAN, *Am. J. Psychiat.*, 1934, 91, 113.
109. DAVIES, J. S. H. et W. K. HOOK, *J. Chem. Soc.*, 1950, 30, 34.
110. DAWSON, R. M. C. et D. RICHTER, *Am. J. Physiol.*, 1950, 160, 203.
111. DELAUNOIS, K. B. et H. CASIER, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1948, 75, 371.
112. DELAY, J., *Ann. Méd. Psychol.*, 1943, 11, 245.
113. ——— *L'électrochoc et la psychophysiologie*, Masson, Paris, 1946.
114. ——— *Méthodes biologiques en clinique psychiatrique*, Masson, Paris, 1950.
115. ——— *Presse Méd.*, 1951, 59, 741.
116. ——— Ch. DURAND, L. VIDARD et J. BOUREAU, *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, 346.
117. ——— et A. SOULAIRAC, *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, 13-14, 149.
118. ——— et A. SOULAIRAC, *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, 13-14, 152.
119. ——— et A. SOULAIRAC, *C. R. Soc. Biol.*, 1943, 11-12, 383.
120. ——— et A. SOULAIRAC, *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 60.
121. ——— A. SOULAIRAC et G. BOITELLE, *Ann. Méd. Psych.*, 1944, 13, 296.
122. ——— A. SOULAIRAC et P. DESCLAUX, *Ann. médico-psychol.*, 1945, 4, 357.
123. ——— R. TARGOWLA et A. SOULAIRAC, *Soc. Méd. Psych.*, 1943, *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, 1, 7.
124. ——— L. VIDART, Ch. DURAND et J. BOUREAU, *Ann. Méd. Psychol.*, 1944, 102, 237.
125. DELMAS-MARSALET, P., *C. R. Soc. Biol.*, 1942, 136, 551.
126. ——— *L'électrochoc thérapeutique et la dissolution-reconstruction*. Baillière, Paris, 1943.
127. ——— *Electrochoc et thérapeutiques nouvelles en neuropsychiatrie*, Baillière, Paris, 1946.
128. ——— et R. BRAMERIE, *C. R. Soc. Biol.*, 1942, 136, 553.
129. ——— L. SERVANTI, S. BANEL et C. MAURICE, *C. R. Soc. Biol.*, Bordeaux, 10 mai 1944.
130. ——— L. SERVANTI et J. FAURE, *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 589.
131. DELMAS, J., P. MARSALET, L. SERVANTI et J. FAURE, *Presse Méd.*, 1944, 30 déc., 334.
132. DELMAS-MARSALET, P., L. SERVANTI et J. FAURE, *Soc. méd. psychol.*, 1944, février.
133. DEMPSEY, E. W. et R. S. MORISON, *Amer. J. Physiol.*, 1943, 138, 283.
134. McDERMOTT, W. V., E. G. FRY, J. R. BROBECK et C. N. H. LONG, *Yale J. Biol. Med.*, 1950, 23, 52.
135. DICKENS, F., *Biochem. J.*, 1938, 32, 1626.
136. ——— *Biochem. J.*, 1938, 32, 1645.
137. DJOURNO, A., *Presse Méd.*, 1950, 58, 1226.
138. DORFMAN, A., N. S. APTER, K. SMULL, D. M. BERGENSTAL et R. B. RICHTER, *J. A. M. A.*, 1951, 146, 25.

139. DOUNEC, A. L., « Cytochemical Foundations of Enzyme Chemistry », *The Enzymes*, vol. I, part. I, 187, Academic Press Inc., New-York, 1950.
140. DRAKE, C. G. et G. W. STAVRAKY, *J. Neurophysiol.*, 1948, 11, 230.
- 140b. DUBUISSON, M., *Revue méd. Suisse romande*, 1952, 9, 564.
141. EADIE, G. S., F. BERNHEIM et M. L. C. BERNHEIM, *J. Biol. Chem.*, 1949, 181, 449.
142. ECCLES, J. C., *Brit. Med. Bull.*, 1950, 6, 304.
143. — et MC FERLANE, *J. Neurophysiol.*, 1949, 1, 59.
144. ELLIOT, J. *Pharm. Exp. Thérap.*, 1951, 103, 40.
145. ELLIOT, K. A. C. et Z. BAKER, *Biochem. J.*, 1935, 29, 2433.
146. — M. E. GREIG et M. P. BENOY, *Biochem. J.*, 1937, 31, 1003.
147. — et W. PENFIELD, *J. Neurophysiol.*, 1948, 11, 485.
148. — D. B. M. SCOTT et B. LIBET, *J. Biol. Chem.*, 1942, 146, 251.
149. — R. I. SWANK et N. HENDERSON, *Am. J. Physiol.*, 1950, 162, 469.
150. EMMET, A. D., E. R. HARTYLER et R. R. BROWN, *J. Pharmacol. Exp. Thérap.*, 1943, 78, 215.
151. ENGEL, G. L. et S. G. MARGOLIN, *Arch. int. Med.*, 1942, 70, 236.
- 151b. ETLING, N., thèse, Paris, 1953.
152. EVERETT, G. M. et J. E. P. TOMAN, *Fed. Proc.*, 1951, 10, 293.
153. — et R. K. RICHARDS, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1944, 81, 402.
154. — et R. K. RICHARDS, *Fed. Proc.*, 1949, 8, 289.
155. — et R. K. RICHARDS, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1952, 106, 303.
156. FELDBERG, W., *Physiol. Rev.*, 1945, 81, 596.
157. — *Brit. Med. Bull.*, 1950, 6, 312.
158. — *Arch. int. Physiol.*, 1951, 59, 544.
159. — et M. VOGT, *J. Physiol.*, 1948, 107, 372.
160. FESSARD, A., *Semaine neurophysiologique de la Salpêtrière*, novembre 1954.
- 160b. — et J. POSTERNAK, *J. Physiol.*, 1950, 42, 319.
161. FIAMBERTI, A. M., *L'acétylcolina nelle sindromi schizofreniche*, Niccolai, Firenze, 1946.
162. FINEY, M. A., *Probit analysis: A statistical treatment of the sigmoid response curve*, University Press, Cambridge, 1947.
163. FINGL, E., D. M. WOODBURG, J. R. WARD et J. E. P. TOMAN, *Fed. Proc.*, 1950, 9, 272.
164. FISCHER, H. et J. FISCHER, *Ztschr. f. Ges. Neurol. Psychiat.*, 1914, 22, 241.
165. — et H. STAUB, *Helv. Physiol. Acta*, 1945, 3, 135.
166. FISCHER, R. A., *Statistical methods for research works*, Olivier et Boyd, Londres, 1936.
167. FISCHER, S. M. et G. W. STAVRAKY, *J. Med. Sci.*, 1944, 208, 371.
168. FORBES, A. et B. R. MORISON, *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 112.
169. FORSTER, F. M., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1945, 54, 391.
170. — *J. Neuropath. Clin. Neurol.*, 1951, 1, 98.
171. — et R. H. CARTER, *J. Neuropathol. and Exp. neurol.*, 1946, 5, 24.

- 171<sup>b</sup>. FORSTER, F. M., et L. MADOW, *Am. J. Physiol.*, 1950, 161, 426.
172. — et K. FRANKEL, *Dis. Nerv. Syst.*, 1949, 10, 108.
173. FRASER, H. F. et H. ISBELL, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1954, 112 (3), 261.
174. FREEDMAN, A. M., R. D. BALES, A. WILLIS et H. E. HIMWICH, *Am. J. Physiol.*, 1949, 156, 117.
175. FREUD, M., *L'électrochoc en expérimentation*, Thèse méd., Genève, 1950.
176. FRIEDMAN, E. et P. H. WILCOX, *J. Nerv. et Ment. Dis.*, 1942, 96, 56.
177. FROMMEL, Ed., *Rev. méd. Suisse romande*, 1953, 4, 11.
178. — *Helv. Physiol. Acta*, 1953, 11, 270.
179. — et Y. T. BECK, *J. suisse méd.*, 1948, 78, 1176.  
« Etude comparative de la marge thérapeutique entre les doses convulsivantes et mortelles de la coramine, du cycloton, du cardiazol, de la strychnine, de la picrotoxine et de la caféine. »
180. — A. BISCHLER, Ph. GOLD, M. FAVRE et F. VALLETTE, *Helv. physiol. Acta*, 1947, 5, 64.
181. — M. FAVRE et F. VALLETTE, *Arch. Sci.*, Genève, 1946, 63, 69.
182. — M. FAVRE et F. VALLETTE, *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 1947, 3, 31.
183. — M. FAVRE et F. VALLETTE, *Helv. Méd. Acta*, 1948, 15, 314.
184. — J. PIQUET, F. VALLETTE et M. FAVRE, *Arch. Sci.*, Genève, 63, 58.
185. — et J. PIGUET, *Arch. Sci.*, Genève, 1946, 63, 70.
186. — et C. RADOUCO-THOMAS, *Helv. Physiol. Acta*, 1953, 11, 231.
187. — et C. RADOUCO-THOMAS, *Helv. Physiol. Acta*, 1953, 11, 273.
188. — et C. RADOUCO-THOMAS, *Praxis*, 1953, 23, 457.
189. — et C. RADOUCO-THOMAS, *Praxis*, 1953, 32, 669.
190. — C. RADOUCO-THOMAS, Ph. GOLD, G. GREDER, D. MELKONIAN, S. RADOUCO-THOMAS, L. STRASSBERGER, F. VALLETTE et M. DUCOMMUN, *Arch. int. Pharm.*, 1952, 92, 44.
191. — C. RADOUCO-THOMAS, Ph. GOLD, C. GREDER, D. MELKONIAN, S. RADOUCO-THOMAS, L. STRASSBERGER, F. VALLETTE et M. DUCOMMUN, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1953, 92, 368.
192. — C. RADOUCO-THOMAS, Ph. GOLD, G. BURGERMEISTER-GUOX et M. DUCOMMUN, *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, 29, 681.
193. — C. RADOUCO-THOMAS et S. RADOUCO-THOMAS, *Encéphale*, 1953, 5, 407.
194. — C. RADOUCO-THOMAS et L. STRASSBERGER, *Helv. Physiol. Acta*, 1952, 10, 292.
195. — C. RADOUCO-THOMAS et F. VALLETTE, *Helv. Physiol. Acta*, 1952, 10, 288.

196. FROMMEL, Ed., C. RADOUCO-THOMAS et F. VALLETTE, *Arch. Sci.*, Genève, 1952, 5, 393.
197. FULTON, J. F., *Physiologie du système nerveux*, Vigot frères, Paris, 1949.
198. GASTAUT, H., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, suppl. 2, 69.
199. — J. CAIN, J. CORRIOL et J. MERCIER, *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 95.
200. — Y. GASTAUT, J. ROGER, J. CORRIOL et R. NAQUET, *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1951, 3, 401.
201. — J. ROGER et Y. GASTAUT, *Rev. neurol. Fr.*, 1948, 80, 161.
202. GAYDOS, A., *Les lipases sériques en pathologie hépatique*, Vigot frères, Paris, 1934.
203. — « Exposés Annuels », *Bioch. Méd.*, 1950, 11, 203.
204. GELLHORN, E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1949, 70, 107.
205. — et H. M. BALLIN, *Am. J. Physiol.*, 1950, 162, 503.
206. GESELL R. et E. T. HANSEN, *Am. J. Physiol.*, 1945, 144, 126.
207. GIBBS, F. A., G. M. EVERETT et R. K. RICHARDS, *Dis. Nerv. Syst.*, 1949, 10, 47.
208. — E. L. GIBBS et W. G. LENNOX, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1938, 39, 298.
209. — E. L. GIBBS et W. G. LENNOX, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1943, 50, 111.
210. GIOTTI, A. et E. W. MAYNERT, *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1951, 101, 296.
211. GLASSON, B., *Journ. suisse de Médecine*, 1945, 46, 1011.
212. — *Les phénomènes de désacétylation en biologie végétale et animale*, Cherix, Nyon, 1952.
213. GLEY, P., M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHART, *J. Physiol.*, 1943, 38, 132.
214. — M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHART, *C. R. Soc. Biol.*, 1943, 137, 737.
215. — M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHART, *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 231.
216. — M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE et M. HORANDE, *Rev. Neurol.*, 1945, 77, 3.
217. GLICK, D., *Biochem. J.*, 1937, 31, 521.
218. GOLD, Ph., *Schw. Med. Wschr.*, 1950, 80, 572.
219. — Ed. FROMMEL, C. RADOUCO-THOMAS, G. GREDER, D. MELKONIAN, R. DELLA SANTA, S. RADOUCO-THOMAS, F. VALLETTE et M. DUCOMMUN, *Arch. Int. Pharm.*, 1952, 91, 437.
220. GOODMAN, L. S., S. M. GREWAL, W. C. BROWN et E. A. SWINYARD, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1953, 108, 168.
221. — E. P. JAMES et E. A. SWINYARD, *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1948, 3, 584.
222. — E. A. SWINYARD, W. C. BROWN, D. O. SCHIFFMAN, M. S. GREWAL et E. L. BLISS, *J. Pharmacol.*, 1953, 108, 428.
223. — J. E. P. TOMAN et E. A. SWINYARD, *Amer. J. Med.*, 1946, 1, 213.

224. GOODMAN, L. S., J. E. P. TOMAN et E. A. SWINYARD, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 68, 584.
225. — J. E. P. TOMAN et E. A. SWINYARD, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1949, 78, 144.
226. GOTTSCHALK, L. A., *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1952, 67, 522.
227. GOWERS, W. R., *Epilepsy and other chronic convulsive diseases, their causes, symptoms and treatment*, Churchill, Londres, 1901.
228. GRASSET, A., *Presse Médicale*, 1953, 61, 566.
229. GREDER, G., *Syndrome neuro-végétatif dans l'épilepsie expérimentale*, Thèse méd., Genève, 1952.
230. GREIG, M., *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1947, 91, 231.
231. GREMEAUX, A., *Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par le diphénylhydantoïnate de Na*, Thèse méd., Paris, 1943.
232. GRINKER, R., *Psychol. méd.*, 1939, 1, 19.
233. — et H. SEROTA, *J. Neuro-physiol.*, 1938, 1, 573.
234. GROB, D., W. L. GARLICK et A. M. HARVEY, *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1950, 87, 106.
235. DE GROOT, J. et G. W. HARRIS, *J. Physiol.*, 1950, 111, 335.
236. LA GRUTTA, *Arch. int. pharmacodyn.*, 1954, 98, 210.
237. GUTIERREZ-NORRIEGA, C., *Rev. de neuro-psiquiat.*, Lima, 1938, 1, 373.
238. — *Rev. di neuropsiquiat.*, 1939, juin, 184.
239. HALBERG, F., R. ENGEL, E. HALBERG et R. J. GULLY, *Fed. Proc.*, 1952, 11, 62.
240. HALPERN, B., *Arch. int. Pharmacodyn. et Thérap.*, 1942, 68, 338.
241. HANDLEY, R. et A. S. R. STEWART, *Lancet*, 1952, 12, 742.
242. HARTMANN, K. et K. SIMMA, *Wschr. Psychiat.*, Basel, 1952, 123, 329.
243. HARISON, F., *Res. Publ. Ass. Nerv. Dis.*, 1940, 20, 635.
244. HARNED, B. K., R. W. CUNNINGHAM, F. H. SMITH, M. C. CLARK et M. KANE, *Fed. Proc.*, 1952, 11, 355.
245. — R. W. CUNNINGHAM, M. C. CLARK, C. C. HINE, M. M. KANE, H. FRANK, J. R. SMITH, R. E. VESSEY, N. N. YUDA et F. W. ZABRANSKY, *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1953, 107, 403.
246. HARRIS, G. W., *Brit. Med. Bull.*, 1947-1950, 5-6, 345.
247. — *Physiol. Rev.*, 1948, 28, 139.
248. HARRISON, D. C., *Biochem. J.*, 1931, 25, 1016-1027.
249. — *Biochem. J.*, 1932, 26, 1295.
250. HAWKES, C. D., *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1952, 67, 815.
251. HAWKINS, R. D. et J. M. GÜNTER, *Biochem. J.*, 1946, 40, 192.
252. HAZARD, P., J. CHEYMOL, P. CHABRIER et K. SMARZEWSKA, *C. R. Ac. Sc.*, 1948, 226, 1950.
253. — J. CHEYMOL, P. CHABRIER et K. SMARZEWSKA, *C. R. Ac. Sc.*, 1948, 226, 2018.
254. — J. CHEYMOL, P. CHABRIER et K. SMARZEWSKA, *C. R. Ac. Sc.*, 1948, 227, 312.

255. HAZARD, P., J. CHEYMOL, P. CHABRIER et K. SMARZEWSKA, *C. R. Ac. Sc.*, 1948, 227, 736.
256. — J. CHEYMOL, P. CHABRIER et K. SMARZEWSKA, *C. R. Ass. Sc.*, 1949, 228, 958.
257. HEMPHILL, R. E., L. D. MC LEOD et M. REISS, *J. Ment. Sc.*, 1942, 88, 554.
258. HERKEN, H., *Médecine et Hygiène*, 1952, 222, 294.
259. HESS, W. R., *Die organisation des vegetativen Nervensystems*, Schwabe, Basel, 1948.
- 259<sup>b</sup>. HEYMANS, C. « Exposés Annuels », *Bioch. Med.*, 1951, 12, 21.
260. — et H. CASIER, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1948, 77, 64.
261. — R. PANNIER et R. VERBEKE, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1946, 72, 405.
262. HIMWICH, H. E., *Epilepsia*, 1952, 1, 143.
263. HINE, C. H. et F. L. KOZELKA, *J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1941, 72, 280.
264. HIRSCHFELDER, A. D. et V. G. HAURY, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1933, 30, 1059.
265. HOAGLAND, H., B. CALLAWAY et R. PINCUS, *Psychosom. Med.*, 1950, 12, 73.
266. HOLMSTEDT, B., *Acta physiol. Scand.*, 1951, 25, suppl. 90.
267. HOLZER, W., *Psychiat. Neurol. Wchschr.*, 1941, 43, 371.
268. HUME, D. M., *Proc. of first ACTH Conference 134*, Philadelphie, 1950.
269. HUNTER, J., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 193.
270. — et H. H. JASPER, *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 305.
- 270<sup>b</sup>. HUXLEY, J., *L'homme, cet être unique*. Baconnière, Neuchâtel, 1948.
271. HYDE, J., S. BECKETT et E. GELLHORN, *J. of Neurophysiol.*, 1948, 11, 261.
272. MC ILWAIN, H., *Biochem. J.*, 1949, 44, Proc. XXXIII.
273. — *Brit. Med. Bull.*, 1950, 6, 301.
274. JACKSON, J. H., *Selected writings of John Hughlings Jackson*, vol. 1. « On épilepsy and épileptiform convulsions. » Taylor, Londres, 1931.
275. JASPER, H. H., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, suppl. 2, 99.
276. — J. DROOGLEEVER et J. FORTUYN, *Resp. Pub. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1947, 26, 272.
277. — J. HUNTER et R. KNIGHTON, *Tr. Am. Neurol.*, 1948, A, 210.
278. JOHNSON, W. J. et J. H. QUASTEL, *Nature*, 1953, 171, 602.
279. JUNG, R., *Arch. Psych. Zeitschrift Neurol.*, 1949, 183, 206.
280. — et J. F. TONNIES, *Arch. Psych. Zeitschrift Neurol.*, 1950, 185., 701.
281. KALINOWSKY, L. B., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1942, 48, 946.
282. KAPLAN, O. N., « Thermodynamics of the Phosphate Bond », *The Enzymes*, 1951, vol. II, part. I, 55.
283. KARK, R. M. et C. MUCHREKE, *Lancet*, 1952, 1, 1189.
284. KAUFMAN, I. C., *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 256.



285. KEITH, H. M., *Am. J. Dis. of children*, 1950, 80, 719.
286. KNECHT, L., *Contribution à l'étude expérimentale de la diphénylhydantoïne*, Thèse méd., Paris, 1943.
287. KOANG, N. K., *L'épilepsie expérimentale*, Thèse méd., Paris, 1933.
288. KOELLE, B. G., *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1950, 100, 158.
289. KOPELOFF, L. M., S. E. BARRERA et N. KOPELOFF, *Amer. J. Psychiat.*, 1942, 98, 881.
290. KOPELOFF, N., L. M. KOPELOFF et P. L. PACELLA, Dans H. P. Hoch et R. P. Knight, *Epilepsy*, p. 163-180.
291. — J. R. WHITTIER, P. L. PACELLA et L. M. KOPELOFF, *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 163.
292. KOPPANY, T., J. M. DILLE et S. KROP, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1934, 52, 121.
293. KOSELKA, F. L., C. H. HINE et M. F. GREIBER, *Feder. Proc.*, 1942, 1, 156.
294. — et C. H. HINE, *J. pharm. Exp. Thérap.*, 1943, 77, 175.
295. KOZAWA, S., N. FUJITA, S. YOSHIE et Y. OZAWA, *Jap. J. Pharmacol.*, 1953, 3, 50.
296. KRAUSE, F. et H. SCHUM, *Die spezielle Chirurgie der Gehirn Krankheiten — Neue deutsche Chirurgie*, Enke, Stuttgart, 1932.
297. KRISTIANSEN, K. et G. COURTOIS, *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 265.
298. KUSHNER, S., R. I. CASSELL, J. MORTIN et J. H. WILLIAMS, *J. Org. Chem.*, 1951, 16, 1283.
299. LAPIPE, M. et J. RONDEPIERRE, *Contribution à l'étude physique, physiologique et clinique de l'électrochoc*, Maloine, Paris, 1947.
300. LAPORTE, Y. et R. LORENTE DE NO', *J. Cell. et Comp. Physiol.*, 1950, 35, suppl. 61.
301. LEDUC, S., *C. R. Ac. Sci.*, 1902, 135, 197 et 878.
302. — et A. ROUXEAU, *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 899.
303. — et A. ROUXEAU, *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 901.
304. LEE, K. H. et J. J. EILER, *J. Biol. Chem.*, 1953, 203, 705.
305. LENNOX, W. G., *J. A. M. A.*, 1940, avril, 1347.
306. — *Science and seizure*, Harper, N.-Y., 1946.
307. LEPAGE, C. A., *Am. J. Physiol.*, 1946, 146, 267.
308. LEVI-BIANCHINI, M., L. GARONE et A. FORTE, *Riv. Psicopat. ecc.*, 1953, 1-2, 143.
309. LEVY, J., *J. Physiol.*, 1951, 43, 229.
310. LEVY, R. W., D. J. SIMONS et S. M. ARONSON, *New England J. Med.*, 1950, 242, 933.
311. L'HÉRITIER, Ph., « Les méthodes statistiques dans l'expérimentation biologique », *C. N. R. S.*, Paris, 1949.
312. LIBERSON, W. T., *Yale J. Biol. Med.*, 1945, 17, 571.
313. — *Epilepsia*, 1952, 1, 111.
314. — et P. H. WILCOX, *Digest. Neurol. et Psychiat. Inst. of Living.*, 1945, 13, 292.
315. LICHTFIELD, J. T. Jr. et F. WILCOXON, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1949, 96, 99 et 1953, 108, 18.

316. LIDDELL, H. S., *Annual review Physiol.*, 1947, 9, 569.
317. LINDER, A., *Arch. Sc.*, 1946, 28, 181.
318. ——— *Sankja*, 1950, 10, 1.
319. ——— *Wiener Klin. Wschrift*, 1953, 8, 162.
320. ——— *Wiener Klin. Wschrift*, 1953, 8, 177.
321. LINDSLEY, D. B., V. FINGER et H. HENRY, *J. Neurol. Physiol.*, 1942, 5, 185.
322. LOHMANN, K., *Biochem. Ztschr.*, 1933, 294, 188.
323. LOSCALZO, A., *J. Nerv. ment. Dis.*, 1945, 101, 537.
324. LUTZ, P., *Schweiz. med. Wschrift*, 1953, 83, 1068.
325. MAGOUN, H. W., *Epilepsia*, 1951, 1, 69.
- 325<sup>b</sup>. MANTEGAZZINI, P. et C. BATINI, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1954, 30, 653.
326. MARCHAND, J. AJURIAGUERRA, *Epilepsies. « Leurs formes cliniques et leur traitement. »* Desclée de Brower et C<sup>ie</sup>, Paris, 1948.
327. MARNAY, A. et D. NACHMANSOHN, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, 19, 446.
328. MARTINOTTI, G., *Il lavoro neuropsichiatrico*, 1951, 8, 16.
329. MASSERMAN, J. H., *Am. J. orthopsychiat.*, 1944, 14, 630.
330. MASSON, G. et E. BELAND, *Anesth.*, 1945, 6, 484.
331. MAYNERT, E. W. et H. B. VAN-DYKE, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1950, 98, 184.
332. MAZUR, A. et O. BODANSKI, *J. Biol. Chem.*, 1946, 163, 261.
333. MC ELROY, W. D., *Quart. Rev. Biol.*, 1947, 22, 25-58.
334. MC LENNAN, H. et K. A. C. ELLIOT, *Fed. Proc.*, 1950, 9, 202.
335. VAN MEDUNA, L., *Psychiat. Neurol. Wschr.*, 1935, 37, 317.
336. ——— *Ann. Méd. Psychol.*, 1939, 97, 4.
337. MENDEL, B., D. B. MUNDELL et H. RUDNEY, *Biochem. J.*, 1943, 37, 473.
338. MERRIT, H. H. et T. J. PUTMAN, *Science*, 1937, 85, 525.
339. ——— et T. J. PUTMANN, *Arch. Neurol. Psych.*, 1938, 39, 1003.
340. ——— et T. J. PUTMANN, *J. A. M. A.*, 1938, 111, 1068.
341. ——— et T. J. PUTMAN, *Epilepsia*, 1945, 1, 51.
342. MEYER, A. et W. WILBRANDT, *Helv. Physiol. Acta*, 1954, 12, 206.
343. MICHAELIS, M. et J. H. QUASTEL, *Biochem. J.*, 1941, 35, 518.
344. MICHEL, H. O., *J. Lab. Clin. Med.*, 1949, 34, 1564.
345. MILLER, F. R., G. W. STAVRAKY et G. A. WOONTON, *Am. J. Physiol. Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 147.
346. MILLER, L. O. et M. L. TAINTER, *Proc. Soc. Exper. Biol. med.*, 1944, 55, 261.
347. MILLER, C. A. et L. M. LONG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4895.
348. ——— H. I. SCHOLL et L. M. LONG, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 5608.
349. MINZ, B., *La transmission chimique de l'influx nerveux*, Flammarion, Paris, 1947.
350. MONNIER, M. et H. LAUE, *Helv. Physiol. Acta*, 1953, 11, C 27.

351. MONNIER M. et H. LAUE, *Helv. Physiol. Acta*, 1953, *11*, C 70.  
352. — et H. LAUE, *Helv. Physiol. Acta*, 1953, *11*, C 73.  
353. MOORE, W. T., J. B. NASH, R. CLEMENTS et G. A. EMERSON,  
*J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1951, *101*, 27.  
354. MORIN, G. et J. CAIN, *C. R. Soc. Biol.*, 1947, *141*, 359.  
354<sup>b</sup>. — F. CANAL, J. CAIN et GAUREAU, *C. R. Soc. Biol.*, 1947,  
*141*, 359.  
355. MORIN, M., *Semaine neurophysiologique de la Salpêtrière*, 1954.  
356. MORISON, R. S. et E. W. DEMPSEY, *Am. J. Physiol.*, 1942,  
*135*, 281.  
357. — et E. W. DEMPSEY, *Am. J. Physiol.*, 1943, *138*, 297.  
358. DE MORSIER, G., *Arch. Neurol. Psych.*, 1943, *1*, 161.  
359. — *Praxis*, 1951, *18*, 363.  
360. MORUZZI, G., *Arch. internat. Physiol.* 1939, *49*, 33.  
361. — *Epilepsia sperimentale*, Zanichelli, Bologne, 1946.  
362. — *Arch. inter. Stu. Neur.*, 1952, *1*, 487.  
363. — et H. W. MAGOUN, *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, *1*, 455.  
364. NACHMANSOHN, D., *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1948, *83*, 463.  
364<sup>b</sup>. — *Hormones*, 1950, *2*, 515.  
365. — *Biochim. Biophys. Acta*, Meyerhofs Festschrift, 1950, *4*, 78.  
366. — dans *Phosphorus Metabolism*, John Hopkins, Baltimore,  
1951, 568.  
367. — R. T. COX, C. W. COATES et A. L. MACHADO, *J. Neuro-  
physiol.*, 1945, *6*, 382.  
368. — et E. A. FELD, *J. Biol. Chem.*, 1947, *171*, 715.  
369. — et A. D. MACHADO, *J. Neurophysiol.*, 1943, *6*, 397.  
370. — et I. B. WILSON, *Adv. Enzym.*, 1952, *12*, 260.  
371. — I. B. WILSON, S. R. KOREY et R. BERMAN, *J. Biol. chem.*,  
1952, *195*, 25.  
372. MC NAUGHTON, F. L., *Epilepsia*, 1952, *1*, 7.  
373. NIMS, L. F., C. MARSHALL et A. NIELSEN, *Yale J. Biol. et Med.*,  
1941, *13*, 477.  
374. OPENCHOWSKI, *C. R. Soc. Biol.*, 1883, *35*, 38.  
375. ORD, M. G. et R. H. S. THOMPSON, *Nature*, 1950, *165*, 927.  
376. PACELLA, P. L., N. KOPELOFF, S. E. BARRERA et L. M. KOPE-  
LOFF, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1944, *52*, 189.  
377. PADOVANI, E., *Conv. Psich. Rovigo*, octobre 1938.  
378. PAGNIEZ, Ph., A. PLICHET et Ph. DECOURT, *C. R. Soc. Biol.*,  
1932, *109*, 541.  
379. — A. PLICHET et N. K. KOANG, *C. R. Soc. Biol.*, 1932, *110*,  
265; 1933, *112*, 420; 1933, *113*, 49.  
380. — A. PLICHET et R. LAPLANE, *Presse Médicale*, 1934, *2*,  
1557.  
381. — A. PLICHET, A. SALLES et R. LAPLANE, *C. R. Soc. Biol.*,  
1936, *116*, 214.  
382. PARROT, J. L. et J. LEFEBVRE, *C. R. Soc. Biol.*, 1943, *137*, 662.  
383. PARSONS, E. H. et E. F. GILDEA, *Am. J. Psych.*, 1949, *105*, 575.  
384. PATZOLD, C., *Deutsch. Med. Wchschr.*, 1940, *66*, 1157.  
385. PAVLOV, I. P., *Conditioned reflexes*, Oxford University Press,  
London, 1927.

386. PENFIELD, W., *Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 1937, 18, 605.  
387. — *Arch. Neurol. Psych.*, 1929, 22, 358.  
388. — *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1931, 7, 158; 1952, 50, 513.  
389. — et T. ERICKSON, *Epilepsy and cerebral localisation*, Thomas, Springfield, Ill., 1941.  
390. — et H. H. JASPER, *Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 1946, 26, 252.  
391. — et H. H. JASPER, *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, Little, Brown, Boston, 1954.  
392. — K. VON SANTHA et A. CIPRIANI, *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 257.  
393. PETSCHKE, H. et M. MONNIER, *Helv. Physiol. Acta*, 1954, 12, 123.  
394. PLATTNER, P., *Schw. Med. Wschrift*, 1949, 79, 402.  
395. POPE, A. M. D., *Epilepsia*, 1953, 1, 82.  
396. POPE, A., A. MORRIS, H. JASPER, K. A. C. ELLIOT et W. PENFIELD, *Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 1946, 26, 218.  
397. PORTER, R. W., *Am. J. Physiol.*, 1952, 169, 629.  
398. POSTERNAK, J., *Rev. Med. Suisse romande*, 1952, 9, 584.  
399. — *Rev. Med. Suisse romande*, 1953, 6, 550.  
400. POTTER, V. R. et C. A. ELVEHJEM, *J. Biol. Chem.*, 1936, 114, 495.  
401. PRATT, C. H., *J. Ment. Sc.*, 1939, sept., 986.  
402. QUASTEL, J. H., *Physiol. Rev.*, 1939, 19, 135.  
403. — dans « Mécanisme de la Narcose », *C. N. R. S.*, Paris, 1951, 105.  
404. — et W. J. JOHNSON, *Nature*, 1953, 171, 602.  
405. — M. TENNENBAUM et A. H. M. WHEATLEY, *Biochem. J.*, 1936, 30, 1668.  
406. — et A. H. M. WHEATLEY, *Biochem. J.*, 1932, 26, 725.  
407. — et A. H. M. WHEATLEY, *Biochem. J.*, 1938, 32, 936.  
408. QUIVY, D., Y. BERTRAND et Th. GAYET-HALLION, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, 81, 121.  
409. RADOUCO-THOMAS, C., *Rev. Méd. Suisse romande*, 1953, 4, 12.  
410. — et Ed. FROMMEL, *Helv. Physiol. Acta*, 1952, 10, C 39, C 40.  
411. — Ed. FROMMEL, G. BURGERMEISTER-GUËX et M. DUCOMMUN, *Schweiz. Med. Wschrift.*, 1953, 83, 511.  
412. — Ed. FROMMEL, Ph. GOLD, G. GREDER, D. MELKONIAN, S. RADOUCO-THOMAS, L. STRASSBERGER, F. VALLETTE et M. DUCOMMUN, *Arch. int. Pharm.*, 1952, 92, 13.  
413. — Ed. FROMMEL, Ph. GOLD, G. GREDER, D. MELKONIAN, S. RADOUCO-THOMAS, L. STRASSBERGER, F. VALLETTE et M. DUCOMMUN, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, 92, 129.  
414. — Ed. FROMMEL et S. RADOUCO-THOMAS, *Helv. Physiol. Acta*, 1955, 13, 1.  
415. — Ph. GOLD, F. VALLETTE et Ed. FROMMEL, *Arch. Sci.*, Genève, 1951, 4, 408.  
416. — Ph. GOLD et S. RADOUCO-THOMAS, *Boll. Ital. Soc. Biol. Sper.*, 1954, 4, 363.

417. RADOUCO-THOMAS, C., Ph. GOLD et S. RADOUCO-THOMAS, *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 1954, 4, 1.
418. — G. GREDER, Ph. GOLD et Ed. FROMMEL, *Arch. Sci.*, Genève, 1951, 4, 119.
419. — G. GREDER, L. STRASSBERGER et Ed. FROMMEL, *Arch. Sci.*, Genève, 1951, 4, 122.
420. — G. GREDER, Ph. GOLD et Ed. FROMMEL, *Arch. Sci.*, Genève, 1951, 4, 259.
421. — G. GREDER et Ed. FROMMEL, *Arch. Sci.*, Genève, 1951, 4, 262.
422. — G. GREDER et Ed. FROMMEL, *Arch. Sci.*, Genève, 1951, 4, 413.
423. — G. GREDER et Ed. FROMMEL, *Helv. Physiol. Acta*, 1951, 9, C 35.
424. — S. RADOUCO-THOMAS et Ed. FROMMEL, *Arch. Sci.*, 1953, 6, 163.
425. RADOUCO-THOMAS, S., *Contribution à la pharmacodynamie et au mode d'action des anticonvulsivants. La diphénylhydantoïne*, thèse biol. et chim. méd., Genève, 1952.
426. RADOMSKI, J. L. et G. WOODARD, *J. Pharm. Expér. Thérap.*, 1949, 95, 429.
427. REINER, L., F. MISANI et P. WEISS, *Arch. Biochem.*, 1950, 25, 447.
428. REKKER, R. F. et W. Th. NANTA, *Rec. Trans. Chim.*, 1951, 70, 241.
429. — et W. Th. NANTA, *Rec. Trans. Chim.*, 1951, 70, 313.
430. REMOND, A. et R. DELARUE, *Rev. Neurol.*, 1948, 80, 234.
431. — C. DREYFUS-BRISAC et Y. LAPORTE, *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, suppl. 2, 83.
432. RICHARDS, R. K., *Arch. Neurol. et Psychiat.*, 1945, 55, 164.
433. — et G. M. EVERETT, *J. Lab. Clin. Méd.*, 1946, 31, 1330.
434. RICHTER D. et J. CROSLAND, *Am. J. Physiol.*, 1949, 159, 247.
435. RISER, G., D. GAYRAH, M. GÉRAUD, V. LAVITRY, *Presse Méd.*, 1942, 753.
436. ROGER, H., L. CORNIL et J. E. PAILLAS, *Les épilepsies*, Flammarion, Paris, 1950.
437. ROGER, M. J., A. ROGER, M. E. PIROVANO, *Rev. Neurol.*, 1949, 81, 506.
438. ROMMELSPACHER, F., *Arztl. Wschr.*, 1950, 5, 97.
439. ROSENBERG, A. J., dans « Mécanisme de la Narcose », *Colloque intern. du C. N. R. S.*, Paris, 1951, 117.
440. — et N. ETLING, *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 527.
441. ROSETT, J., *Brain*, 1924, 47, 293.
442. ROSSI, A., *Note Riv. di Psich.*, 1939-1940.
443. ROUCAYROL, B., *Contribution à l'étude de l'électrochoc*, Thèse méd., Paris, 1949.
444. ROUGHTON, F. J. W. et A. M. CLARK, « Carbonic Anhydrase », *The Enzymes*, 1951, vol. I, part. 2, 1250-1265.
445. RUD, F., *Acta Psychiat. Neurol.*, 1947, suppl. 40, 1.

446. RUGGERI, R. L. D. et T. DE SANCTIS, *Riv. Sper. Fren.*, 1952, 76, 4.
447. RUSKIN, D. D., *Am. J. Psych.*, 1950, 107, 415.
448. RUSSEL, *Trans. Royal Soc.*, 1894, 185, 1.
449. SAKEL, M., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1937, 85, 5.
450. SALMON, A., *Presse médicale*, 1932, 2, 20.
451. ——— *Studium*, 1939, 29, 193.
452. SANSON, J., *Contribution à l'étude du syndrome humoral de l'électrochoc: ses rapports avec le syndrome d'alarme de Selye*, Thèse méd., Paris, 1950.
453. SANZ, M., *Helv. Physiol. Acta*, 1944, 2, C 29.
454. SCHEIER, *La physiologie de l'électrochoc*, Thèse méd., Genève, 1951.
455. SCHUMMELFELDER, R., *Arch. Exp. Path. et Pharmacol.*, 1947, 204, 454.
456. SCHUTZ, F., *J. Physiol.*, 1943, 102, 259.
457. ——— *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1944, 33, 36.
458. SELYE, H., *The physiology and pathology of exposure to stress*. Acta Inc., Montréal, 1950.
459. ——— *First annual report on stress*, Acta Inc., Montréal, 1951.
460. ——— *The story of the adaptation syndrome*, Acta Inc., Montréal, 1952.
461. ——— et A. HORAVA, *Second annual report on stress*, Acta Inc., Montréal, 1952.
462. ——— et A. HORAVA, *Third annual report on stress*. Acta Inc., Montréal, 1953.
463. ——— et G. HENSER, *Fourth annual report on stress*, Acta Inc., Montréal, 1954.
464. SHEEHAN, D., *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, 589.
465. SOGLIANI, G., *Rass. Studi Psych.*, 1939, 28, 652.
466. SOHAR, E., *La sémiologie de la crise cardiazolique*, Thèse méd., Genève, 1950.
467. SOREL, L., J. COLLE et L. D'HOLLANDEA, *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 1951, 51, 309.
- 467<sup>b</sup>. SOREL, L. et J. VLOEBERGHES, *Confinia Neurologica*, 1954, 14, 26.
468. ——— et R. DE SMEDT, *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 1953, 8, 531.
469. SPENCER, H., *Principles of psychology*, Appleton, N. Y., 1857.
470. SPIEGEL, E., *J. Lab. Clin. Med.*, 1937, 22, 1274.
471. SPIELMAN, P. A., A. C. GEIZLER et W. J. CLOSE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, 70, 4189.
472. STAPLE, P. H., *Lancet*, 1951, 1, 1074.
473. ——— *J. Endocrinol.*, 1953, 9, 18 P.
474. STEDMAN, E. et E. STEDMAN, *Biochem. J.*, 1935, 29, 2107.
475. STEFANACCI, G. et C. SANI, *Rass. Studi Psych.*, 1942, 31, 4.
476. STREHLER, E. et H. MEYER, *Helv. med. Acta*, 1952, 19, 555.
477. SWINYARD, E. A., *Proc. Feder. Am. Soc. Exper. Biol.*, 1947, 6, 376.
478. ——— *J. Am. Pharm. Ass.*, 1949, 38, 201.

479. SWINYARD, E. A. et L. S. GOODMAN, *Feder. Proc.*, 1946, 5, 205.
480. — et J. E. P. TOMAN, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1950, 105, 151.
481. — L. C. WEAVER et L. S. GOODMAN, *J. Pharm. Exp. Therad.* 1952, 104, 309.
482. TAINTER, M. L., E. G. TAINTER, W. S. LAWRENCE, E. N. NEURU, R. W. LACKEY, F. P. LUDUENA, H. B. KIRTLAND JR. et R. I. GONZALEZ, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1943, 79, 42.
483. TANRET, P., *C. R. Ac. Sc.*, 1943, 216, 542.
484. TAYLOR, J. D. et E. L. BERTCHER, *Fed. Proc.*, 1951, 10, 340.
485. — et E. L. BERTCHER, *Fed. Proc.*, 1952, 11, 396.
486. THOMPSON, A., *Lancet*, 1950, 258, 70.
487. — *Brit. Med. Bull.*, 1953, 8, 352.
488. THORN, G. W., D. JENKINS et J. C. LAIDLAW, *Recent progress in hormone research*, Academic Press, New-York, 1953.
489. THUILLIER, J., *L'Encéphale*, 1950, 1, 64.
490. TITECA, J., *Revue Centre Neuro-psych.*, 1948, mars, 16.
491. TOMAN, J. E. P., *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 33.
492. — *Neurology*, 1951, 1, 444.
493. — *Fed. Proc.*, 1951, 10, 137.
494. — G. M. EVERETT et R. K. RICHARDS, *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 1950, 1, 17.
495. — et L. S. GOODMAN, *Physiol. Rev.*, 1948, 28, 409.
496. — S. LOEWE et L. S. GOODMANN, *Arch. Neurol. Psych.*, 1947, 58, 312.
497. — E. A. SWINYARD et L. S. GOODMAN, *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 231.
498. — E. A. SWINYARD, M. MERKIN et L. S. GOODMAN, *J. Neuro-path. Exp. Neurol.*, 1948, 7, 36.
499. — et J. D. TAYLOR, *Epilepsia*, 1952, 1, 31.
500. — et M. E. TOMAN, *Fed. Proc.*, 1952, 11, 162.
501. TORDA, C. et H. G. WOLFF, *Am. J. Physiol.*, 1947, 151, 345.
502. — et H. G. WOLFF, *Am. J. Physiol.*, 1952, 168, 406.
- 502<sup>b</sup>. TOWER, D. B., *Epilepsia*, 1952, 1, 88.
503. TOWER, D. B. et D. MC EACHERN, *Canad. J. Research*, 1949, 27, 120.
504. — et K. A. C. ELLIOTT, *Am. J. Physiol.*, 1952, 168, 747.
505. — et K. A. C. ELLIOTT, *J. Appl. Physiol.*, 1952, 4, 669.
506. TYLER, M. W. et E. Q. KING, *J. A. M. A.*, 1951, 147, 1417.
507. UMBREIT, W. W., R. H. BURRIS et J. F. STAUFFER, *Manometric Technics and Tissue Metabolism*, Burgess Publishing Co, 1949.
508. VINCENT, Cl., *Congrès int. Neurol.*, Londres, juillet-août 1935.
509. VINCENT, D., Ed. FROMMEL et C. RADOUCO-THOMAS, *Helv. Physiol. Acta.*, 1952, 10, 285.
510. — et K. LAGREU, *C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 925.
511. WADA, M., *Chem. Abstr.*, 1934, 28, 3086.
512. WADJA, I. J., *Ph. D. Thesis.*, University of Birmingham, 1951.

513. WALOP, J. N., *Arch. int. Physiol.*, 1951, 59, 145.  
514. WALTER, V. J. et W. G. WALTER, *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1949, suppl. 2, 60.  
515. WALTER, S., *Praxis*, 1951, 51, 1054.  
516. WARBURG, O. et W. CHRISTIAN, *Biochem. Ztschr.*, 1931, 242, 206.  
517. — et W. CHRISTIAN, *Biochem. Ztschr.*, 1932, 254, 438.  
518. WARD, A. A. JR., *J. Neurophysiol.*, 1947, 10, 105.  
519. — W. S. MC CULLOCH et H. KOPELOFF, *J. Neurophysiol.*, 1948, 11, 377.  
520. WARD, A., *Epilepsias*, 1952, 1, 136.  
521. WEBER, G., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1947, 60, 408.  
522. WEBER, E., *Gundriss der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler und Mediziner*, Verlag Fischer, Iena, 1948.  
523. WELSH, J. H. et J. E. HYDE, *J. Neurophysiol.*, 1944, 7, 41.  
524. WILSON, I. B., *Biochim. et Biophys. Acta*, 1951, 7, 466 et 520.  
525. — *J. Biol. Chem.*, 1951, 190, 111; 1952, 199, 113.  
526. — F. BERGMANN et D. NACHMANSOHN, *J. Biol. Chem.*, 1950, 186, 781.  
527. — et D. NACHMANSOHN, dans *Ion transport across membranes* Academic Press, Inc. New-York, 1954, 35.  
528. WOODBURY, D. M., *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1952, 105, 46.  
529. — et L. S. GOODMAN, *Fed. Proc.*, 1953, 12, 1256.  
530. YAKOVLEV, P., *Epilepsia*, 1952, 1, 51.  
531. YASUKOTI, G. et H. MUSAKA, *Fukuoka acta med. (Abstr. Sect.)*, 1939, 32, 81.  
532. ZEN RUFFINEN, W., *L'électrochoc en expérimentation*, Thèse méd., Genève, 1951.  
533. ZIEMMER, A. et G. DIMIER, *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 883.  
534. ZISKIND, E., M. A. BERCEL et R. FRIEDMANN, *A. Research. New. Ment. Dis. Proc.*, 1947, 26, 487.  
535. — H. SJAARDEMA et N. A. BERCEL, *Science*, 1946, 104, 2707.

Université de Genève.  
Institut de Thérapeutique.

---



