

REVIEW ARTICLE

LES ANTI-EPILEPTIQUES

RENÉ HAZARD,

Dr. en Méd., Dr. ès Sc.

*Professeur de Pharmacologie à la
Faculté de Médecine de Paris*

Pharmacien de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

JEAN CHEYMOL,

Dr. en Méd., Dr. ès Sc.,

Dr. en Pharm.

*Professeur agrégé à la Faculté de
Médecine de Paris*

Pharmacien de l'Hôpital Tenon

L'ÉPILEPSIE ne recevra un traitement vraiment rationnel que le jour où ses causes profondes nous auront été enfin dévoilées et nous n'en sommes pas encore à ce degré de la connaissance. Cependant des progrès notables ont été récemment accomplis touchant le mécanisme de ses manifestations les plus frappantes et sa thérapeutique au moins symptomatique.

Ces progrès sont dus essentiellement à la lumière que l'épilepsie expérimentale a projetée sur l'épilepsie-maladie. La reproduction chez l'animal des manifestations les plus caractéristiques de l'épilepsie permet en outre l'étude systématique des médicaments les plus capables de la faire disparaître chez l'Homme. Enfin la comparaison des formules des anti-épileptiques synthétiques récemment obtenus mène à la connaissance des groupements chimiques les plus actifs et ouvre la voie à de nouvelles recherches.

Ces divers points feront l'objet de cette brève étude.

1)

EPILEPSIE-MALADIE

a) *Symptômes.* — La forme qui nous intéressera surtout ici est la forme classique ou épilepsie-coma, inconsciente et généralisée. C'est la plus répandue chez l'Homme et la plus étudiée expérimentalement. Nous rappellerons seulement que d'autres formes peuvent se rencontrer: épilepsie bravais-jacksonienne, consciente et localisée; épilepsie réflexe de Brown-Séguard (insensible au phénobarbital); épilepsies réflexes sensorielles, etc. . . .

Résumons brièvement la symptomatologie de cette épilepsie classique. Dans le grand mal, la manifestation la plus frappante est la crise tonique et clonique. Précédée ou non de l'aura, de la chute du sujet, elle est suivie par la stupeur et le sommeil; c'est cette forme dont l'expérimentation peut le mieux reproduire les traits essentiels.

Dans le petit mal, on observe la perte transitoire de conscience (pikno-épilepsie ou piknolepsie), des secousses musculaires (myoclonies), localisées, quelquefois généralisées, et la perte brusque du tonus de certains muscles (crises akinétiques). On note aussi les crises psychomotrices ou équivalents psychiques avec leurs actes parfois violents mais toujours inconscients, leurs épisodes ambulatoires et ces curieuses "absences" surtout fréquentes chez l'Enfant.

Grand mal et petit mal peuvent souvent mêler leurs symptômes. Dans la complication la plus grave, il peut s'établir progressivement un état de mal permanent, souvent mortel. Même dans ses formes les moins graves l'épilepsie se caractérise par la variabilité du rythme des crises, parfois

interrompues par des rémissions spontanées, parfois remplacées par de simples formes frustes.

b) *Mécanisme.* – Malgré les recherches les plus récentes des neuro-chirurgiens et des neuro-psychiâtres, les causes profondes de l'épilepsie nous sont encore inconnues. Au moins les tracés électroencéphalographiques ont-ils pu mettre en évidence: dans le grand mal des arythmies cérébrales, variables suivant le type de crises; dans le petit mal une succession lente d'ondes en pointes et d'ondes en dômes.

L'étude des convulsions produites chez l'animal par l'électrochoc et le pentétrazol nous ont appris aussi qu'il n'existe pas un centre épileptogène unique. L'excitation des centres sous-corticaux peut à elle seule engendrer les crises caractéristiques.

Les convulsions provoquées par le pentétrazol montrent qu'il existe un centre tonique bulbaire, un centre clonique protubérantiel et que certains mouvements coordonnés dépendraient du mésencéphale: l'écorce n'est pas ici indispensable¹.

Mais le facteur déterminant des crises reste toujours à élucider. La chimie biologique grâce à ses méthodes d'investigation les plus fines, a pu montrer qu'il s'opérait de curieuses modifications chimiques dans l'intimité même des zones épileptogènes au moment des crises expérimentales. Les constatations les plus frappantes concernent la tendance à l'alcalose sanguine (qui justifie la prescription d'un régime acidifiant chez les épileptiques) et le changement au niveau des neurones centraux des rapports normaux entre les ions: abaissement du potassium et du calcium, augmentation du sodium, dont les taux reviennent à la normale après la crise; hydratation cellulaire qui fait comprendre l'abaissement du seuil convulsivant par privation d'électrolytes. Notons aussi la libération d'acétylcholine, la privation d'oxygène entraînant glycolyse et hyperglycémie, la formation de guanidine, d'histamine, etc.

L'avenir seul pourra nous fixer sur la valeur de ces constatations.

2) EPILEPSIE EXPÉRIMENTALE

De nombreuses techniques permettent de déclencher chez l'animal des crises convulsives épileptiformes plus ou moins étroitement apparentées aux crises de l'épilepsie humaine.

En plus de l'excitation directe de l'encéphale par lésions traumatiques, trois groupes de méthodes principales s'avèrent utilisables:

a) excitation électrique; b) excitation chimique; c) réactions psychomotrices.

a) *Excitation électrique.* – Réalisée pour la première fois par Batelli, étudiée par Cerletti, l'excitation par passage transcérébral du courant électrique est couramment utilisée depuis qu'elle a fait l'objet des travaux de Putnam et Merrit sur le Chat². D'autres animaux peuvent être utilisés; l'essentiel est d'opérer dans des conditions aussi semblables que possible si l'on veut apprécier avec certitude les modifications apportées par l'anti-épileptique étudié.

Les électrodes sont appliquées en des points convenablement choisis pour assurer le meilleur passage du courant: base du crâne et bouche; tempes ou conduits auditifs externes; globes oculaires. On réalise le

LES ANTI-EPILEPTIQUES

passage du courant dans des conditions de voltage, d'intensité et de durée très précises.

Chez le Lapin, que nous avons surtout utilisé, on obtient par une application sur les tempes pendant une 1/2 seconde d'un courant de 50 périodes-seconde sous une différence de potentiel de 35 volts la succession des phénomènes suivants: 1) phase tonique (15 secondes); 2) phase clonique (30 secondes); 3) phase de stupeur avec grincement des dents (15 secondes); 4) phase de relâchement musculaire (90 secondes); au total environ 2 minutes 30 secondes.

Goodman et ses collaborateurs³ réalisent des crises électriques dites maximales au cours desquelles la durée de l'extension tonique des membres postérieurs est prise comme critérium de l'action convulsivante. Ils ont pu d'autre part abaisser le seuil des crises convulsives tant électriques que chimiques par hydratation du tissu cérébral. La dilution ou la perte des électrolytes par absorption d'eau ou de sérum glucosé isotonique ou la rétention d'eau dans l'organisme sous l'action des extraits post-hypophysaires rend les crises plus nombreuses, ou plus faciles à produire chez l'animal. Ces différents tests de Goodman permettent une étude plus fine des anti-épileptiques⁴.

b) *Excitation chimique.* - De nombreuses substances peuvent produire des convulsions épileptiformes. Plusieurs d'entre elles sont d'un emploi exceptionnel: camphre et bromure de camphre, picrotoxine, strychnine, thuyone (de l'essence d'absinthe). Le produit le plus couramment utilisé est le *pentétrazol*. Chez le Lapin, son injection intraveineuse à la dose de 0,025 g. par kg. provoque la succession des phénomènes que l'on peut résumer ainsi: 1) une phase de convulsions toniques avec opisthotonos qui dure environ 20 secondes; 2) une phase de convulsions cloniques (40 secondes); 3) une décontraction progressive (60 secondes) avec grincement des dents et morsures; 4) le relâchement musculaire avec asthénie (environ 180 secondes); au total de 5 à 6 minutes. Chez le Rat et la Souris on peut obtenir la même suite de phénomènes avec quelques différences dans l'attitude des animaux notamment au cours de la phase tonique.

c) *Réactions psychiques et psychomotrices.* - Les crises nerveuses que l'on peut provoquer chez l'animal par la perturbation apportée aux réflexes conditionnés s'écartent sensiblement de l'épilepsie proprement dite.

Il n'en est pas de même pour la crise audiogène (Mayer, Morgan et coll.) produite chez le Rat par une excitation auditive assez vive et notamment par différents bruits (sonnerie, sifflet). En suivant la technique préconisée par Morin^{5,6,7}, on peut ainsi provoquer chez certains animaux après une fuite éperdue, la succession des crises toniques et cloniques et de la dépression avec stupeur dont le déroulement rappelle à l'intensité près les phases successives déjà décrites pour l'épilepsie-maladie et l'épilepsie expérimentale.

La crise audiogène peut être empêchée par les différents anti-épileptiques actuellement utilisés, à des doses qui vont en augmentant du phénobarbital (4 mg.) à la phénytoïne (25 mg.) et la tridione (300 mg.).

Bien qu'il soit, on le conçoit, de réalisation plus difficile, le petit mal -

LES ANTI-EPILEPTIQUES

caractérisé expérimentalement par les modifications apportées à l'électroencéphalogramme – peut être provoqué, lui aussi, chez l'animal soit par des moyens électriques (excitation portée au niveau du thalamus⁸) soit par des moyens chimiques: injection de fluoroacétate ou de méthylfluoroacétate⁹, ou de pentétrazol à dose non convulsivante^{10,11}.

3) LES MEDICAMENTS ANTI-EPILEPTIQUES

Il nous semble inutile d'insister sur les vieilles médications qui ont d'ailleurs fait leurs preuves et rendent encore des services: bromures et dérivés du bore.

Les *bromures*, qui ne sont efficaces chez l'animal qu'à dose toxique, luttent bien chez l'Homme contre la crise d'épilepsie proprement dite. S'ils empêchent la crise convulsive elle-même, ils agissent moins bien dans l'épilepsie psychomotrice; ils font parfois empirer le petit mal. Enfin, on sait qu'ils provoquent les divers accidents décrits sous le nom de bromisme.

Le tartrate *borico-potassique* est assez actif mais il perd rapidement son efficacité.

Barbituriques. – Utilisés depuis 1912, les dérivés de l'acide barbiturique ou malonylurée sont restés les plus utilisés jusqu'à l'apparition des hydantoïnes et des oxazolindines. Ce sont des anti-épileptiques majeurs. Le plus utilisé d'entre eux, le *phénobarbital*, combat efficacement chez l'animal les crises provoquées par le choc électrique et le pentétrazol.

Chez l'Homme il supprime le grand mal; il agit peu sur les crises psychomotrices, et dans le petit mal il fait disparaître les vertiges mais non les absences.

Sa posologie, qu'il faut adapter aux cas individuels, varie de 0,10 g. à 0,30 g. par jour, en prises fractionnées. Le traitement doit être continué sans interruption et même la diminution des doses peut faire apparaître l'état de mal. Ses inconvénients, à commencer par son action hypnotique ici gênante, sont multiples: dans 15 p. 100 des cas environ on peut trouver des symptômes connus sous le nom de petit gardénalisme: somnolence, torpeur, troubles psychiques et digestifs. Dans 5 p. 100 des cas apparaît, après une ou deux semaines, ou plusieurs mois, le grand gardénalisme: éruptions diverses, oedèmes, arthralgies. La fièvre qu'il provoque parfois peut commander l'interruption du traitement et l'administration d'un autre anti-épileptique.

Le rutonal agit comme le phénobarbital mais il exige des doses doubles.

L'isonal, qui porte un radical-CH₃ sur l'azote, est moins hypnotique que les précédents; sa posologie est également double de celle du phénobarbital.

Les barbituriques peuvent être associés à de nombreux produits: soit pour compléter leur action anti-épileptique (phénytoïne, tridione), soit pour corriger leurs effets dépressifs (caféine, amphétamine, etc. . .).
Dérivés de l'hydantoïne.

a) *Phénytoïne.* – La diphénylhydantoïne ou phénytoïne était connue depuis 1908 (Biltz et Angeli). Insoluble dans l'eau, elle donne un dérivé sodique soluble qui a servi aux expériences de Merrit et Putnam^{12,13} qui établissaient en 1938 sa supériorité sur de nombreuses substances de

ce groupe; comme on emploie assez indifféremment la phénytoïne et son sel de sodium nous ne parlerons ici que de la phénytoïne elle-même.

Chez l'animal, elle jugule les crises provoquées par le courant électrique; elle exagère les convulsions pentétrazoliques. Elle provoque à dose élevée des troubles cardiovasculaires graves.

Chez l'Homme, elle se montre spécialement active contre le grand mal; elle le combat plus énergiquement que les bromures et autant que les barbituriques, dont elle n'a pas l'action dépressive sur les fonctions cérébrales. Elle n'agit qu'après une administration répétée pendant quelques jours.

Elle est cependant rapidement détruite dans l'organisme, ou éliminée. On l'administre à la dose de 0,30 g. à 0,50 g. par jour, généralement au moment des repas. On l'associe souvent aux barbituriques surtout dans le traitement des grandes crises.

La tolérance des malades à son égard est très variable. Elle peut provoquer, en plus de quelques troubles digestifs, d'assez nombreux incidents. Dans 15 p. 100 des cas ceux-ci sont légers: phénomènes d'alarme, titubation, diplopie, tremblement, troubles de la mémoire; parfois même anxiété, céphalée, nausées, fièvre, incoordination motrice. On peut à la suite d'un traitement prolongé observer de l'hyperplasie buccale et de la gingivite; ces accidents commandent la suspension du traitement, laquelle peut ici être brusque sans inconvénients.

Dans 5 p. 100 des cas l'intolérance à la phénytoïne peut être beaucoup plus grave: purpura, gastrite hémorragique, etc. . . . On a même enregistré quelques cas de mort.

b) *Autres dérivés de l'hydantoïne.* - Par substitution sur le $-CH_2-$ on obtient la phénylméthylhydantoïne et la phényléthylhydantoïne (nirvanol), très toxiques; et la phénylthiénylhydantoïne, encore en cours d'études. Sur le $-CH_2-$ et un $-NH-$, on obtient l'éthylphényl-N-méthylhydantoïne ou mésantoïne.

c) *Diméthyl-dithiohydantoïne.* - Parmi les substitutions diverses que nous avons nous-mêmes réalisées sur le noyau formateur de l'hydantoïne les plus intéressantes ont été obtenues par l'entrée de 2 atomes de soufre dans le noyau. La substance la plus digne d'être retenue parmi la quarantaine de corps préparés à partir de la dithiohydantoïne est la diméthyl-dithiohydantoïne^{14,15}. Insoluble comme la diphenylhydantoïne, ce dérivé soufré peut donner des sels solubles et notamment celui de calcium. Chez le Lapin, la diméthyl-dithiohydantoïne se montre active contre les convulsions provoquées par le pentétrazol, et non pas contre la crise électrique comme la phénytoïne. Elle se sépare aussi de celle-ci par l'absence d'action cardiovasculaire dépressive, comme on peut l'observer chez le Chien: son sel de calcium est même cardiotonique.

Chez l'Homme, les premiers essais ont montré qu'elle se comportait comme un anti-épileptique majeur. Particulièrement active contre le grand mal, elle a même donné quelques succès dans le petit mal.

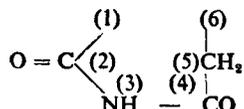
On l'administre à la dose de 0,80 g. par jour donnée par fractions. Elle est bien tolérée même à doses plus élevées que la phénytoïne; elle n'est pas hypnotique comme le phénobarbital.

Elle est prescrite à la dose moyenne de 2,5 g., réparties en 5 prises de 0,5 g., au cours de la journée.

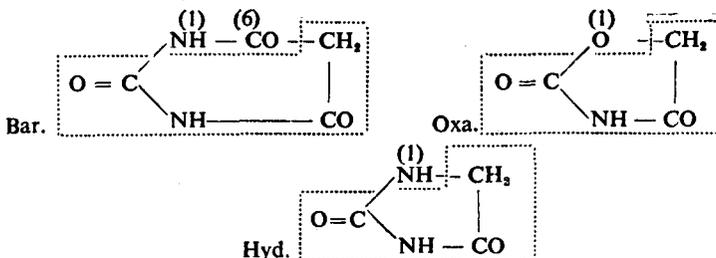
Les auteurs signalent des effets secondaires variés, nombreux et gênants (troubles cutanés, gastriques, psychiques, parfois lésions hépatiques) nécessitant un contrôle médical sérieux.

4) **RAPPORT ENTRE ACTION ET CONSTITUTION**

Si l'on compare la configuration des *noyaux formateurs* des anti-épileptiques de synthèse actuellement connus, on est frappé par la présence d'un groupement commun à tous ces noyaux, que l'on peut pour la commodité de l'exposition représenter de la sorte :

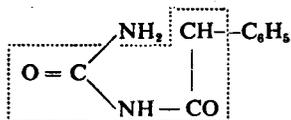


Dans les barbituriques (*Bar.*) le carbone 2 est uni au carbone 5 par la chaîne - NH - CO - ,



dans les hydantoïnes (*Hyd.*) par le groupement - NH -, dans les oxazolindines (*Oxa.*) par un atome d'oxygène.

La phénacétylurée trouve sa place ici, puisqu'on peut l'écrire de la sorte :



formule qui permet de la considérer comme une hydantoïne ouverte avec l'activité que confère dans bien des cas déjà connus l'ouverture de la molécule.

Les dithiohydantoïnes ont bien, elles aussi, ce groupement commun, l'oxygène étant ici remplacé par le soufre. L'entrée de ce métalloïde transforme l'activité de la molécule et fait qu'elle est mieux tolérée par l'organisme.

Remarquons enfin, en ce qui concerne la constitution du noyau, la présence de 2N dans les barbituriques et les hydantoïnes actives contre le grand mal et d'un seul N dans les oxazolindines actives contre le petit mal.

L'effet des *substitutions* faites sur le carbone 5 est considérable. On en connaissait déjà l'importance en ce qui concernait les barbituriques. Dans leur cas, le radical - C₆H₅ tient sous sa dépendance l'action sédative mais il doit être unique : la diphenylmalonylurée est en effet convul-

LES ANTI-EPILEPTIQUES

sivante. Le -C₆H₅ est unique aussi dans la phénacétylurée. Dans le cas des hydantoïnes au contraire c'est la présence de 2 -C₆H₅ qui donne les meilleurs résultats. Remarquons que la réunion d'un -C₆H₅ et d'un -C₂H₅ favorable dans le cas des barbituriques, ne l'est pas dans le cas des hydantoïnes: la phényléthylhydantoïne est moins active et plus toxique que la diphénylhydantoïne. Dans les dithiohydantoïnes, c'est la substitution par 2-CH₃ qui est la plus avantageuse.

La méthylation portant sur l'azote en 3 diminue généralement les actions hypnotique et anti-convulsivante: cas du prominal dans les barbituriques, de la mésantoïne dans les hydantoïnes, de la tridione dans les oxazolindines.

L'étude des rapports qui lient l'action physiologique d'une molécule organique à sa constitution physico-chimique doit porter, nous le savons maintenant, sur des séries homogènes. On peut espérer que la constatation que l'on peut faire dans la série des anti-épileptiques au noyau formateur commun permettra d'orienter des recherches nouvelles.

Au terme de cette rapide revue²³, on peut conclure que l'application des méthodes expérimentales au problème de l'épilepsie a, en quelques années, mené à des acquisitions importantes sur le plan théorique et pathogénique et surtout sur le plan pratique.

Nous possédons dès à présent une gamme de produits dont quelques-uns permettent à l'épileptique de mener une existence à peu près normale. Cette thérapeutique reste cependant encore symptomatique et bien des progrès restent à accomplir.

Peu de questions autant que celle-ci montrent la prééminence actuelle de la pharmacologie, science expérimentale par excellence, mais dont les découvertes contribuent si largement au développement de la thérapeutique.

REFERENCES

1. Guttierrez-Noriega, *Rev. Neuro-psyquit. Lima*, 1938, **1**, 85, 373.
2. Putnam and Merrit, *Science*, 1937, **85**, 525.
3. Goodman, Toman and Swinyard, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1949, **78**, 144.
4. Swinyard, *J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed.*, 1949, **38**, 201.
5. Morin and Cain, *C. R. Soc. biol.*, 1947, **141**, 1245, 1247, 1248.
6. Morin, Canal, Cain and Gaureau, *ibid.*, 1947, **141**, 359.
7. Cain and Mercier, *ibid.*, 1948, **142**, 688.
8. Jasper, Drooglever and Fortuyn, *Ass. Res. nerv. ment. Dis.*, 1947, **26**, 272.
9. Chenoweth and St. John, *ibid.*, 1947, **26**, 299.
10. Ziskind, Sjaardema and Bergel, *Science*, 1946, **104**, 462.
11. Goodman, Toman and Swinyard, *Amer. J. med.*, 1946, **1**, 214.
12. Merrit and Putnam, *J. Amer. med. Ass.*, 1938, **111**, 1068; 1940, **114**, 444, 2333.
13. Merrit and Putnam, *Arch. neurol. psychiat.*, 1938, **39**, 1003.
14. Hazard, Cheymol, Chabrier and Smarzewska, *C.R. Acad. Sci.*, 1948, **227**, 736.
15. Hazard, Cheymol, Chabrier and Smarzewska, *Ann. pharm. franc.*, 1949, **7**, 569.
16. Everett and Richards, *J. Pharmacol.*, 1944, **81**, 402.
17. Everett and Richards, *Proc. Amer. Soc. exp. biol.*, 1944, **3**, 39.
18. Richards and Perlstein, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1946, **55**, 164, 976.
19. Toman and Goodman, *Physiol. Rev.*, 1948, **28**, 408.
20. Goodman, Toman and Swinyard, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1949, **78**, 144.
21. Gibbs, Everett and Richards, *Ann. Br. intern. league against epilepsy*, 1948, June 13-14, Atlantic City, N.J.; *Dis. nerv. syst.*, 1949, **10**, Feb. No. 2 in *Encyclopædie Medico-Chir.*, 17008 2^e fiche.
22. Davidson and Lennox, *IVe Congrès neurol. intern. Paris*, 1949, **2**, 128.
23. Cheymol, *Actualités pharmacologiques*, Masson et Cie, Paris, 1950, 2^e série.