

MODIFICATION DU SEUIL CONVULSIVANT DU BÉMÉGRIDE PAR LES DROGUES PSYCHOTROPES

par

H. NAKAJIMA, J.L. GRANJEAN, et J. THUILLIER

L'étude expérimentale des modifications apportées aux seuils convulsivants par les drogues psychotropes est intéressante pour le clinicien comme pour le pharmacologue. Au clinicien, elle fournit des renseignements utiles sur l'association de la chimiothérapie aux électro-chocs et sur le traitement des syndromes psychiatriques chez l'épileptique. Au pharmacologue, elle permet de préciser des hypothèses concernant le mécanisme d'action de ces drogues.

Nous avons montré ailleurs (1) que la première crise tonique provoquée par le bémégride en perfusion lente chez le lapin est pratique en raison d'un écart important entre les doses convulsivantes et la dose toxique. En outre, ce que l'on sait de l'action biochimique de la réserpine nous a incités à étudier l'interaction des produits avec elle sur ce test.

Nous rapportons donc ici les résultats obtenus avec différentes drogues psychotropes sur le seuil convulsivant du bémégride chez le lapin traité ou non par la réserpine. Nous comparerons ces résultats à ceux que l'on obtient avec des anti-épileptiques classiques et avec les précurseurs des amines biogènes.

Ces

Pr
é

Témoins

MÉTHAM

CHLORPR

IMPRAMI

PSILOCY

D.O.P.A

5 H.T.P

PHÉNO-B

DIPHÉNY
TOINE

Il
le lapin
entre 1

La
plus de

La
le 5-hy
réserpin

1.
à celui

Ce
électriq
sions d

No
avec co

MÉTHODE ET RÉSULTATS

Ces données sont fournies par le tableau suivant :

Produits étudiés	Doses des Produits étudiés mg/kg I.V.	Intervalle de temps compris entre l'administration du produit étudié et la perfusion I.V. du bémégride 0,5 % 0,5 ml/min.	Dose (mg/kg) de bémégride nécessaire à l'obtention d'une première crise convulsive tonique	Même dose (mg/kg) chez le lapin ayant reçu 1 h. avant 2,5 mg/kg I.V. de Réserpine
Témoins.....	—	—	14	6
MÉTAMPHÉTAMINE...	4	10	75	90
CHLORPROMAZINE....	2	15	16	9
IMPRAMINE	5	30	18	11
PSILOCYBINE	3	30	13	15
D.O.P.A.	50	10	15	4
5 H.T.P.	40	10	20	60
PHTÉNO-BARBITAL....	5	30	27	26
DIPHÉNYL - HYDANTOINE.....	30	30	22,5 crise abortive	Mort à 14 sans crise

Il faut noter que la dose efficace du bémégride perfusé chez le lapin témoin est relativement fixe et se situe régulièrement entre 13 et 15 mg/kg.

La réserpine abaisse de même régulièrement cette dose de plus de la moitié.

La méthamphétamine, l'imipramine et la psilocybine, comme le 5-hydroxytryptophane (5 HTP), protègent nettement l'animal réserpiné.

DISCUSSION

1. L'effet convulsivant du bémégride n'est pas superposable à celui du pentétrizol ou du choc électrique.

Certains anti-convulsivants élèvent le seuil des convulsions électriques ou pentétrazoliques sans modifier celui des convulsions dues au bémégride.

Nos résultats seront complétés ultérieurement dans ce sens, avec contrôle électro-encéphalographique.

2. Des observations faites par nous dans d'autres domaines (hyperthermie et syndrome excito-moteur provoqués par le 5 HTP) nous portent à penser que le lapin est particulièrement sensible aux effets centraux des indolamines ; ceci explique peut-être que des résultats obtenus chez le rat par certains auteurs (2) soient en contradiction avec les nôtres.

3. ANDERSON et ses collaborateurs (2) ont mis en évidence une corrélation entre l'élévation du taux cérébral de sérotonine consécutive à l'administration de la diphénylhydantoïne et l'effet anti-convulsivant du produit. Nos résultats semblent confirmer cette hypothèse.

En effet, le fait que l'abaissement du seuil convulsivant par la réserpine soit supprimé par le 5 HTP mais non par la DOPA montre que ce phénomène est en rapport avec la disparition des amines indoliques plus qu'avec celle des amines catéchiques.

4. Dans cette optique, on peut admettre que l'imipramine, qui n'augmente pas le taux des amines biogènes cérébrales, protège l'animal réserpiné contre le bémégride en sensibilisant les synapses sérotoninergiques à côté des motoneurones.

5. TANAKA (3) a groupé les produits qui protègent les animaux contre la convulsion tonique sous le nom de « anti-extenseurs »

Ces produits provoquent souvent à haute dose des convulsions de type clonique. Nous pensons que la sérotonine joue un rôle important dans l'effet « anti-extenseur ». Ne pourrait-on pas alors rapprocher de cet effet l'action protectrice de psycho-analéptiques vis-à-vis de l'abaissement par la réserpine du seuil convulsivant du bémégride ?

L'apparition récente d'un dérivé de l'imipramine doué d'un pouvoir anticonvulsivant est, à cet égard, révélatrice.

CONCLUSION

L'action des drogues psychotropes sur les seuils convulsivants n'est pas univoque.

Des différences apparaissent dans les résultats obtenus sur le seuil convulsivant du bémégride chez le lapin, suivant que l'animal a été ou non prétraité par la réserpine.

Si la chlorpromazine est inefficace sur ce test, les amphéta-

mines,
du seu

D
ineffic
ment

A
épilept
sivant
propri
Le fait
dose c
convul

C
ment
l'épipl
biochi

1

1. KUR
de
ra
du
2. AND
tr
17
3. TAN
si
18

mines, l'imipramine et la psilocybine suppriment l'abaissement du seuil par la réserpine.

De même, si le précurseur des catécholamines (DOPA) est inefficace, le précurseur des indolamines (5 HTP) protège nettement l'animal réserpiné.

A côté des propriétés anti-convulsivantes globales des anti-épileptiques, il est intéressant d'étudier les propriétés anti-convulsivantes relatives des drogues psychotropes chez l'animal réserpiné, propriétés qui paraissent liées à des phénomènes sérotoninergiques. Le fait que les drogues qui agissent dans ce sens donnent à forte dose des anomalies électro-encéphalographiques et parfois des convulsions mériterait d'être approfondi.

Ces données sont fragmentaires, mais elles montrent comment nous essayons d'approfondir en pharmacologie, au delà de l'épiphénomène électrique que constitue la convulsion, la base biochimique des états convulsifs.

Unité de Neuro-Psychopharmacologie I.N.S.E.R.M., Hôpital Sainte-Anne,
1, rue Cabanis Paris XIV^e.

BIBLIOGRAPHIE

1. KURIHARA (M.), GRANDJEAN (J.L.), NAKAJIMA (H.), THUILLIER (J.). — Etude des psycho-analéptiques dans leur antagonisme avec la réserpine : Comparaison de leurs effets sur le ptosis et sur l'abaissement du seuil convulsivant du bémégride chez le lapin. *C.R. Soc. Biol.*, 1962, **156**, 1280.
2. ANDERSON (E.G.), MARKOWITE (S.D.), BONNYCASTLE (D.P.). — Brain 5 Hydroxytryptamine and anticonvulsivant activity. *J. Pharm. Exp. Therp.*, 1962, **136**, 179.
3. TANAKA (K.), KAWASAKI (Y.). — A group of compounds possessing anticonvulsivant activity in the maximal electrochock seizure test. *Jap. J. Pharmacol.*, 1957, **6**, 115.