



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. I

N. 92

C. HEYMANS, A.F. DE SCHAEPRYVER,
Y. PIETTE A.L. DELAUNOIS

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES SUR LE SEUIL CONVULSIF DE L'ELECTROCHOC

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES SUR LE SEUIL CONVULSIF DE L'ÉLECTROCHOC

C. HEYMANS *Academicien Pontifical*, A.F. DE SCHAEPRYVER,
Y. PIETTE et A.L. DELAUNOIS

SUMMARIVM — Cum, si antea reserpina subministratur, multo minor electrica vis sit neceesaria ad convulsivam crism efficiendam, Auctores investigare studuerunt num huius rei causa sit cerebralium monoaminarum (aut unius ex ipsis) deminutio: ex experimentis autem factis quaedam concluduntur de munere quod unaquaeque cerebralium monoaminarum species in hac re exercet.

L'observation clinique en thérapeutique psychiatrique nous apprend que l'administration préalable de réserpine diminue nettement la quantité d'énergie électrique nécessaire à la production d'une crise convulsive [1-4].

Nous nous sommes proposés de rechercher (1) si l'abaissement du seuil convulsif de l'électrochoc chez le sujet réserpiné n'est pas la conséquence de la diminution des monoamines cérébrales ou, plus spécifiquement, de l'une d'entre elles.

Des résultats des expériences effectuées dans ce but se dégagent quelques conclusions générales permettant de mieux préciser le rôle joué par les différentes monoamines cérébrales dans l'établissement du seuil convulsif à l'électrochoc.

Note présenté le 12 octobre 1963 au cours de la Session Plénière de l'Académie Pontificale des Sciences.

(1) Recherche effectuées à l'Institut J.F. & C. Heymans de Pharmacodynamie de l'Université de Gand (Belgique), avec l'appui du National Heart Institute (H-3393), U.S. Public Health Service, Bethesda, Maryland U.S.A. et du Centre National de Recherches Neurophysiologiques et Musculaires, Belgique.

MATERIEL ET METHODE

Les expériences ont été réalisées chez le lapin non anesthésié, porteur d'électrodes intracrâniennes, implantées sous anesthésie au Nembutal une semaine avant l'expérience.

Les lapins sont couchés sur le dos et les électrodes sont reliées à un stimulateur GRASS modèle S4B. Le courant utilisé est rectangulaire, la durée de chaque impulsion est de 2 millisecondes et la fréquence de 125 impulsions par seconde. Le courant est appliqué pendant un temps de 0,5 sec. Un oscillographe cathodique permet de contrôler le passage et la forme du courant. Grâce à la mesure de l'impédance entre les électrodes, effectuée avant chaque électrochoc, on détermine le voltage nécessaire pour obtenir n'importe quelle quantité d'énergie électrique désirée [5].

Une crise convulsive complète est caractérisée par un temps de latence plus ou moins long, une phase de flexion plus ou moins rapide des quatre membres, suivie de leur extension et d'une hyperextension plus ou moins prononcée et plus ou moins longue du tronc. La crise se termine par des mouvements cloniques plus ou moins violents et de durée variable. Au plus le temps de latence est court et la phase tonique d'hyperextension est longue et violente, au plus la phase clonique est faible et courte. Dans l'électrochoc supramaximal cette dernière est même généralement absente. Si l'on applique un courant de plus en plus faible on constate l'absence des différentes composantes de la phase tonique, en premier lieu l'hyperextension du tronc, puis également l'extension des quatre membres et finalement la flexion de ceux-ci. La crise minimale mais incomplète est donc caractérisée par des mouvements cloniques faibles et de courte durée.

Comme critère d'électrochoc minimal mais complet nous avons choisi la crise convulsive où toutes les phases sont présentes et nettement distinctes. Cette crise convulsive typique

est caractérisée par un temps de latence de $3,0 \text{ sec} \pm 0,9 \text{ sec}$, une phase tonique comportant la flexion et l'extension des membres avec hyperextension du tronc de $16,4 \text{ sec} \pm 3,5 \text{ sec}$, et une phase clonique plus ou moins modérée. Pour obtenir une crise semblable de façon constante chez tous les lapins il faut utiliser une quantité d'énergie électrique minimale de $0,2 \text{ W sec}$. Nous avons donc considéré ce chiffre comme étant la valeur du seuil convulsif de l'électrochoc chez le lapin intact.

Une diminution globale ou plus ou moins sélective des amines cérébrales fut obtenue à l'aide de réserpine ⁽¹⁾, de diméthylaminobenzoyl méthyl-réserpate (Su-5171) [6], de $\alpha\text{-CH}_3\text{Dopa}$ [7] et de $\alpha\text{-CH}_3\text{-m-tyrosine}$ [8], tandis qu'une élévation isolée de la sérotonine cérébrale ou une élévation combinée de la noradrénaline et de la sérotonine cérébrales furent provoquées respectivement par l'administration de 5-hydroxytryptophane et de $\beta\text{-phénylisopropyl-hydrazine}$ (JB-516) ou par l'administration de $\beta\text{-phényl-isobutyl-hydrazine}$ (JB-835), suivant BRODIE et al. [9]. L'augmentation isolée de la dopamine cérébrale fut obtenue par une prémédication combinée de réserpine, d'iproniazide et de 1-Dopa, suivant la technique de CARLSSON [10].

RÉSULTATS

Les résultats de nos observations expérimentales sont résumés dans deux tableaux.

Le tableau I montre que toutes les conditions expérimentales mentionnées dans cette série d'expériences entraînent un

⁽¹⁾ Réserpine (Serpasil R) et Su-5171 furent gracieusement fournies par CIBA S.A., Bâle; iproniazide (Marsilid R) et la dihydroxyphénylalanine (1-Dopa) par F. HOFFMANN-LA ROCHE et C., Bâle; imipramine (Tofranil R) par Geigy, S.A., Bâle; JB-516 et JB-835 par Lakeside Laboratories Inc., Milwaukee, Wisconsin et $\alpha\text{-CH}_3\text{-Dopa}$ et $\alpha\text{-CH}_3\text{-m-tyrosine}$ par Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, New Jersey.

abaissement du seuil convulsif. On y remarque également une diminution du taux des amines cérébrales.

La diminution du seuil convulsif la plus importante s'obtient avec la réserpine. C'est également après réserpine que l'on observe la plus grande baisse du taux des amines cérébrales. D'autre part, on peut remarquer que l'utilisation des autres substances inscrites au tableau I entraîne une diminution plus ou moins sélective de la sérotonine et de la noradrénaline cérébrales. L'importance de l'abaissement du seuil convulsif est en rapport avec la chute du taux de la noradrénaline et non avec celle de la sérotonine.

D'autre part, il résulte de nos observations expérimentales que ni l'augmentation isolée de la sérotonine cérébrale, ni l'augmentation combinée de la sérotonine et de la noradrénaline cérébrales ne modifient de façon significative le seuil convulsif de l'électrochoc.

Les résultats inscrits au tableau II montrent une très importante élévation du seuil convulsif dans les expériences provoquant une augmentation isolée de la dopamine cérébrale, c'est-à-dire chez les lapins préparés à l'aide de la réserpine + iproniazide + 1-Dopa. L'importance de cette augmentation est liée à la quantité de 1-Dopa administrée.

Par contre, chez les animaux préparés à l'aide de la réserpine + iproniazide + α -CH₃-Dopa, préparation entraînant, par compétition de substrat, une diminution de la dopamine endogène, il se produit un abaissement du seuil convulsif de l'électrochoc.

Enfin, la lecture du tableau II montre que l'amphétamine et l'imipramine augmentent considérablement le seuil convulsif de l'électrochoc.

La réserpine supprime cette propriété inhibitrice de l'amphétamine et de l'imipramine. D'autre part, cet effet inhibiteur se manifeste plus nettement encore chez les lapins préparés à l'aide d'iproniazide ou de réserpine + iproniazide + 1-Dopa.

DISCUSSION

La technique utilisée dans ces expériences permet de provoquer une crise convulsive minimale typique et complète en utilisant la quantité minimale d'énergie électrique, qui, chez l'animal normal, représente 0,2 Wsec. Le voltage nécessaire pour fournir cette quantité d'énergie électrique est déterminé par la mesure de l'impédance interélectrodes. Les variations du seuil convulsif de l'électrochoc provoquées par des substances biologiques ou médicamenteuses pourront être détectées, même si elles sont minimales, plus aisément que par la méthode du choc supramaximal, cette dernière employant une quantité d'énergie électrique 2 ou 3 fois trop grande.

Au fur et à mesure de l'élévation du seuil convulsif, on constate l'allongement de la phase de latence et le raccourcissement de la phase tonique; on observe ensuite la disparition successive de l'hyperextension du tronc, de l'extension des membres, de la flexion de ceux-ci et finalement des mouvements cloniques. Pour obtenir la crise convulsive minimale mais complète, il faudra augmenter la quantité d'énergie électrique.

L'inhibition de la phase tonique s'obtient généralement plus facilement que l'inhibition de la phase clonique.

En conclusion, nos résultats expérimentaux confirment l'action facilitatrice de la réserpine sur les convulsions provoquées par l'électrochoc.

Cependant nous avons pu démontrer cette action facilitatrice en administrant des doses de réserpine de 2 à 8 fois plus faibles que celles qui furent utilisées antérieurement [11-14]. Une action similaire de la réserpine a été observée également au cours des convulsions provoquées par le cardiazol [15-18].

Nos expériences montrent encore que l'abaissement du seuil convulsif provoqué par la réserpine ne semble pas être en rapport avec la diminution du taux de la sérotonine cérébrale. Par contre, elles montrent que l'élévation isolée de la dopamine

cérébrale augmente considérablement ce seuil. Les résultats des expériences effectuées avec l'amphétamine et l'imipramine semblent mettre également en évidence l'importance de la dopamine cérébrale dans le mécanisme déterminant la sensibilité à l'électrochoc.

L'abaissement du seuil convulsif à l'électrochoc provoqué par la réserpine pourrait donc être dû à la diminution du taux de la dopamine cérébrale et non à celle de la sérotonine [19] ou à celle de l'acide γ -aminobutyrique [20].

A ce propos il est intéressant de noter ici que BALZER et al. [21] ont montré l'abolition des convulsions provoquées par l'hydrazide quand le contenu du cerveau en dopamine a été augmenté par l'administration d'iproniazide et de 1-Dopa.

Il est également intéressant de rappeler que la dopamine se trouve confinée quasi exclusivement dans le corps strié [10], composé de noyaux importants du système moteur extrapyramidal, que la réserpine peut provoquer un syndrome parkinsonien, que des résultats favorables ont été enregistrés par l'administration de 1-Dopa [22] dans le traitement de la maladie de Parkinson, affection allant d'ailleurs de pair avec un taux abaissé de dopamine au niveau des noyaux de la base [23].

Enfin nos observations expérimentales peuvent revêtir un intérêt clinique pratique. En effet, parmi les inconvénients consécutifs à l'électrochothérapie on note des altérations importantes, parfois de très longue durée, de l'électroencéphalogramme, des désordres psychiques, de la confusion mentale et principalement des troubles, parfois très importants, de la mémoire. Ces troubles ont été attribués non seulement à la crise convulsive telle quelle, mais également à la quantité d'énergie électrique utilisée en vue de l'obtention d'une telle crise [24]. L'utilisation du minimum d'énergie électrique nécessaire pour provoquer une crise d'épilepsie minimale et l'abaissement pharmacologique éventuel de ce minimum sont peut-être susceptibles de diminuer les inconvénients de l'électrochothérapie.

TABLEAU I

Substance	Serotonine noradrenaline cerebrales en % de la normale		Changement du seuil convulsif en %
Reserpine	10	9	- 62
α -CH ₃ -m-tyrosine . .	100	0	- 50
Reserpine	25	20	- 50
Reserpine	65	25	- 42
SU-5171	35	30	- 35
SU-5171	60	30	- 30
α -CH ₃ -Dopa	25	50	- 32
α -CH ₃ -Dopa	80	50	- 30
SU-5171	85	55	- 25
5-HTP	270	100	0
JB-516	169	104	- 10
JB-516	183	140	0
JB-835	332	182	0

TABLEAU II

Substances Reserpine + Iproniazide + l - Dopa Reserpine + Iproniazide + α - CH ₃ - Dopa	Changement du seuil convulsif en % + 300 - 50
Reserpine + Ipromiazide + l'-Dopa	+ 300
Reserpine + Iproniazide + α -CH ₃ -Dopa	- 50
Amphetamine	+ 900
Reserpine + Amphetamine	0
Iproniazide + Amphetamine	+ 1.300
Reserpine + Iproniazide + l-Dopa + Amphetamine	+ 2.500
Imipramine	+ 5.900
Reserpine + Imipramine	+ 75
Iproniazide + Imipramine	+ 13.750
Reserpine + Iproniazide + l-Dopa + Imipramine	+ 15.000

BIBLIOGRAPHIE

- [1] NOCE R.H., WILLIAMS D.B. et RAPAPORT W., « J.A.M.A. », 156, 821, 1954; « J.A.M.A. », 158, 11, 1955.
- [2] TASHER C. et CHERMAK M.W., « Ann. N.Y. Acad. Sci. », 61, 108, 1955.
- [3] FERGUSON R.S., « J. Ment. Sci. », 102, 828, 1956.
- [4] NAÏDOO W., « J. Nerv. Ment. Dis. », 123, 1, 1956.
- [5] DELAUNOIS A.L., DE SCHEFDYVER A.F. et PIETTE Y., « Arch. int. Pharmacodyn. », 136, 242, 1962.
- [6] BRODIE B.B., FINGER K.F., ORLANS F.B., QUINN G.P. et SULSER F., « J. Pharmacol. », 129, 250, 1960.
- [7] HESS S.M., CONNAMACHER R.H., OZAKI M. et UTENFRIEND S., « J. Pharmacol. », 134, 129, 1961.
- [8] BRODIE B.B. et COSTA E. In « Monoamines et Système Nerveux Central », Symposium Bel-Air, Genève, Sept. 1961, Ed. J. de Ajuriaguerra, Georg & Cie, S.A., Genève, 1962, pp. 13-49.
- [9] BRODIE B.B., SPECTOR S. et SHORE P.A., « Ann. N.Y. Acad. Sci. », 80, 609, 1959.
- [10] CARLSSON A., « Pharmacol. Rev. », 11, 490, 1959.
- [11] CHEN G., ENSOR C.R. et BOHNER B., « Proc. Soc. Exper. Med. », 86, 597, 1954.
- [12] EVERETT G.M., TOMAN J.E.P. et SMITH A.H., « Fed. Proc. », 14, 337, 1955.
- [13] BROSS R.B., « Amer. J. Psychiat. », 113, 933, 1957.
- [14] PROCKOP D.J., SHORE P.A. et BRODIE B.B., « Experientia », 15, 145, 1959.
- [15] JENNEY E.H., « Fed. Proc. », 13, 370, 1954.
- [16] CHEN G. et BONIER B., « J. Pharmacol. », 117, 142, 1956.
- [17] KOBINGER W., « Arch. exper. Path. Pharmacol. », 233, 559, 1958.

- [18] WEISS L.R., NELSON J.W. et TYE A., « J. Amer. Pharmaceut. Assoc. », 49, 514, 1960.
- [19] TRUITT E.B. jr. et EBERSBERGER E.M., « Science », 135, 105, 1962.
- [20] BALZER H., HOLTZ P. et PALM D., « Experientia », 17, 38, 1961.
- [21] BALZER H., HOLTZ P. et PALM D., « Biochem. Pharmacol. », 5, 169, 1960.
- [22] FRIEDHOFF A.J., HEKIMIAN L., ALPERT M. et TOBACH E., « J.A.M.A. », 184 285, 1963.
- [23] BERNHEIMER H., BIRKMAYER W. et HORNYKIEWICZ O., « Klin. Wschr. », 41, 465, 1963.
- [24] PIETTE Y., « Acta Neurol. Psychiat. Belg. », 59, 1045, 1959.

