

# Phénytoïne

La phénytoïne ou diphénylhydantoïne (Di-Hydan®) est un antiépileptique utilisé pour toutes les crises tonico-cloniques généralisées et partielles, mais n'est pas utilisé dans les absences et les crises myocloniques. Elle a également un effet antalgique dans les névralgies faciales et un effet antiarythmique.

L'épilepsie est, après la migraine, l'affection neurologique la plus fréquente, touchant surtout l'enfant avant 10 ans et le sujet de plus de 65 ans. La crise épileptique est l'expression d'un dysfonctionnement neuronal et peut prendre son origine dans une zone clairement individualisée (crise partielle), ou bien aucun signe ne peut définir de zone (crise généralisée). La plus connue est la crise tonico-clonique (grand mal). Les absences (petit mal) sont caractérisées par une rupture de contact brève et sont observées essentiellement chez l'enfant. Les épilepsies symptomatiques ont pour origine une lésion (traumatisme, AVC, tumeur, alcoolisme), et les épilepsies cryptogéniques sont de cause inconnue.

Par voie digestive, l'absorption est complète et le pic plasmatique est atteint en 4 à 8 heures. La forme injectable, la fosphénytoïne sodique, est une prodrogue très vite transformée dans l'organisme en phénytoïne, dont l'indication majeure est le traitement des crises convulsives aiguës.

La phénytoïne est fortement liée (90 %) aux protéines plasmatiques. Le pourcentage de fixation à l'albumine diminue sensiblement chez l'insuffisant rénal ou hépatique, le nouveau-né, la femme enceinte, entraînant une augmentation de la fraction libre active. Sa demi-vie est de 24 à 48 heures chez l'adulte et l'état d'équilibre est atteint en 8 à 10 jours.

Le métabolisme de la phénytoïne est hépatique (oxydation par le cytochrome P450 en époxyde réactif, détoxifié par l'époxyde-hydrolase). L'hydroxy-phénytoïne inactive obtenue est ensuite glucuroconjuguée et éliminée rapidement dans l'urine. Ce métabolisme étant saturable, un accroissement modéré de la posologie peut entraîner une augmentation importante des concentrations circulantes de phénytoïne par réduction de sa vitesse d'élimination.

Son action pharmacologique se manifeste par :

- une action indirecte sur les cellules lésées autour du foyer épileptique par irrigation de la zone ischémisée ;
- une action directe prévenant la décharge exagérée des neurones épileptogènes et protégeant les cellules saines environnantes de la propagation de ce foyer ;

- une diminution de l'excitabilité de la cellule nerveuse par un effet stabilisant de la membrane neuronale, dû à l'interaction de la phénytoïne avec le fonctionnement des canaux membranaires à sodium.

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre digestif (nausées, vomissements), buccal (gingivite hypertrophique due à une inflammation gingivale et à une baisse du taux des IgA salivaires) et neurologique (syndrome cérébello-vestibulaire lors d'apparition de taux sériques anormalement élevés).

Des effets secondaires hématologiques peuvent être plus rarement rencontrés, notamment une anémie mégalo-blastique par carence en acide folique, suite à l'inhibition de l'absorption digestive de l'acide folique par la phénytoïne.

La grossesse pose toujours problème au cours d'un traitement antiépileptique : chez l'animal, il a été prouvé un effet tératogène, mais chez l'homme, ces études restent contradictoires. Le risque tératogène apparaît faible au cours du premier trimestre de grossesse. Chez le nouveau-né de mère ainsi traitée, des syndromes hémorragiques sont souvent observés : ils peuvent être contournés en administrant à la mère de la vitamine K1 *per os* 1 mois avant l'accouchement.

Les interactions d'ordre pharmacologique sont les plus nombreuses. Elles sont dues à la liaison aux protéines et/ou à l'effet d'induction, d'inhibition ou de compétition enzymatique.

La phénytoïne est un inducteur enzymatique puissant : elle interfère avec de nombreux autres médicaments dont elle peut accélérer le catabolisme et donc diminuer l'efficacité. C'est le cas de la vitamine D (chez l'enfant, on ajoute souvent un traitement antirachitique), des antivitamines K (dont la posologie doit être augmentée au cours du traitement) et des contraceptifs oraux.

On note également une interférence avec la ciclosporine A, les corticoïdes, la quinidine et la théophylline. L'association phénytoïne-antidépresseurs imipraminiques peut favoriser la survenue de crises convulsives exagérées qui demandent une surveillance clinique intense et éventuellement une augmentation de la dose des anticonvulsivants.

La concentration plasmatique de phénytoïne peut être modifiée par d'autres médicaments. Ces variations inconstantes peuvent se faire dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution en fonction de facteurs propres au sujet et des doses respectives de médicaments. Elle est augmentée, en particulier, par le chloramphénicol et l'isoniazide par inhibition de son métabolisme ; par l'acide acétylsalicylique, la phénylbutazone et le valproate de sodium, par déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques. L'association

phénytoïne-valproate de sodium représente une interaction médicamenteuse complexe avec initialement une diminution de la concentration plasmatique totale de phénytoïne par augmentation de son catabolisme, alors que la concentration de la forme libre est stable ou même augmentée par déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques. À l'inverse, la carbamazépine et le phénobarbital diminuent les concentrations de phénytoïne.

Le suivi thérapeutique s'effectue essentiellement par immunodosage.

Étant donné la longue demi-vie de la phénytoïne, le moment du prélèvement n'est pas très important. Cependant, pour une surveillance thérapeutique classique, il est préférable de prélever toujours à la même heure et juste avant la nouvelle prise de médicament.

La zone thérapeutique est la suivante :

- enfants de moins de 3 mois : 24 à 56  $\mu\text{mol/l}$  (6 à 14  $\text{mg/l}$ ) ;
- enfants de plus de 3 mois et adultes : 32 à 80  $\mu\text{mol/l}$  (8 à 20  $\text{mg/l}$ ).

Des taux supérieurs à 80  $\mu\text{mol/l}$  (20  $\text{mg/l}$ ) chez l'adulte conduisent à des signes de surdosage mineurs, des taux supérieurs à 120  $\mu\text{mol/l}$  (30  $\text{mg/l}$ ) à des troubles comportementaux et cognitifs.

 *Benzodiazépines, Carbamazépine, Éthosuximide, Lamotrigine, Phénobarbital, Primidone, Valproate de sodium*

 Berny C.  
Phénytoïne.  
Bioforma – Cahiers de Formation Biologie médicale 2000 ; N° 18 : 69-80.  
Hallworth M, Capps N.  
Therapeutic drug monitoring and clinical biochemistry. Chapter 2 : Phénytoïn.  
Cambridge : ACB Venture Publications, 1993 ; pp. 78-82.