



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORTS D'EXPERTS

Champ 6 - pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique[☆]

Drugs for status epilepticus treatment

V. Navarro^a, J.-X. Mazoit^{b,*,c}

^a Unité d'épilepsie, département de neurophysiologie clinique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

^b Laboratoire d'anesthésie UPRES 3540, faculté de médecine, université Paris-Sud, 63, rue Gabriel-Peri, 94276 Le-Kremlin-Bicêtre, France

^c Département d'anesthésie, hôpital de Bicêtre, AP-HP, 94276 Le-Kremlin-Bicêtre, France

Disponible sur Internet le 9 octobre 2008

MOTS CLÉS

État de mal épileptique ;
Anticonvulsivants ;
Pharmacologie ;
Pharmacocinétique

KEYWORDS

Status epilepticus;
Anticonvulsants;
Pharmacology;
Pharmacokinetics

Résumé La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des principaux agents antiépileptiques est passée en revue. Le délai d'action et le passage au travers de la barrière hématoencéphalique, le métabolisme et la possibilité d'interactions médicamenteuses sont exposés. Pour chaque classe pharmacologique, la posologie et les modalités pratiques d'administration sont développées, basées sur une revue de la littérature.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the major antiepileptic agents are presented. For each drug, the onset of action, the factors influencing the extraction across the blood brain barrier, the extent of metabolism as well as the main drug-drug interactions are detailed. For each pharmacological class, dosage and practical issues related to administration are described, based on the evidences when available in the literature.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les agents anticonvulsivants agissent en modifiant la balance excitation-inhibition au niveau neuronal et synaptique [1,2]. La plupart d'entre eux ont plusieurs cibles intriquant modulation des canaux ioniques dépendants du voltage, renforcement de l'inhibition médiée par l'acide γ -aminobutyrique (GABA), inhibition des effets excitateurs

médiés principalement par l'acide glutamique (GLU). Les molécules qui agissent sur les canaux ioniques (à l'exception du lévétiracétam dont le mode d'action est peu connu) ont un effet de bloc phasique qui se surajoute au bloc tonique de base, c'est-à-dire que leur effet augmente lorsque la fréquence de décharge neuronale augmente. Un effet similaire a été observé avec les activateurs du récepteur GABA_A [3]. Cette revue a un but pratique et doit servir directement d'aide à la prescription. Nous n'aborderons donc que de façon très succincte le mécanisme d'action des agents, ce d'autant qu'on est encore loin d'une prescription

[☆] Conférence formalisée d'experts : état de mal épileptique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-xavier.mazoit@u-psud.fr (J.-X. Mazoit).

guidée directement par le choix d'un mécanisme d'action précis. Cette revue s'adressant entre autres à des réanimateurs pré- et intrahospitaliers, les habituelles précautions d'emploi concernant la conscience et la ventilation ne seront pas rappelées.

Les antiépileptiques de premières générations sont pour la plupart de « mauvais sujets » en ce qui concerne leurs propriétés pharmacocinétiques : cinétique d'ordre zéro, liaison aux protéines sériques majeure, interférence avec le cytochrome P450 (CYP). De nombreuses interférences d'ordre pharmacocinétique ont été décrites avec d'autres antiépileptiques ou d'autres médicaments. Les anticonvulsivants sont fortement liés à l'albumine et donc sujets aux déplacements de leurs sites de fixation, soit par un autre anticonvulsivant soit par d'autres molécules. En fait, cela n'est cliniquement important qu'en ce qui concerne surtout la phénytoïne et encore dans des circonstances particulières : association avec le valproate, patients très hypoalbuminémiques (enfants porteurs d'un paludisme grave), insuffisance rénale associée. La plupart des interactions d'ordre pharmacocinétique sont liées à des interactions au niveau du métabolisme (CYP). En effet, la plupart des anticonvulsivants sont lentement métabolisés par ce cytochrome et des interactions importantes peuvent être observées, conduisant le plus souvent à une baisse de concentration par induction enzymatique.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines agissent par interaction sur un site spécifique du récepteur GABA_A en augmentant l'affinité de ce récepteur pour le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, et donc en augmentant la fréquence d'ouverture du canal chlore [1,2]. Dans des conditions normales, la concentration de chlore étant plus faible à l'intérieur qu'à l'extérieur de la cellule, l'ouverture du canal situé au sein du récepteur GABA_A entraîne une entrée de chlore intracellulaire et donc une hyperpolarisation membranaire.

Leur durée d'action est fonction de nombreux paramètres qui font intervenir la pharmacocinétique, la liaison aux protéines sériques, la liaison aux récepteurs [4]. Les benzodiazépines ont cependant des effets propres, variables selon la molécule. Si le diazépam et le lorazépam ont un effet similaire d'inhibition de l'activité motrice corticale par l'intermédiaire du récepteur GABA_A, le lorazépam diminue l'inhibition médiée par les afférences périphériques, alors que le diazépam renforce cette inhibition [5].

Propriétés physicochimiques

Ce sont des bases faibles et, comme telles, elles sont fortement liées aux protéines du sérum et en particulier à l'alpha-1 glycoprotéine acide [6–10]. Les principales propriétés physicochimiques sont résumées dans le **Tableau 1**. Seul le midazolam est hydrosoluble. Cela, associé à une demi-vie courte, le fait préférer le plus souvent en milieu de réanimation pour la sédation des patients les plus graves [11], bien que les avantages du midazolam sur les autres benzodiazépines n'aient pas été clairement démontrés.

Passage de la barrière hématoencéphalique (BHE) et liaison au récepteur

Les benzodiazépines passent rapidement la BHE. La cinétique de liaison des benzodiazépines au récepteur est variable et dépend de la disponibilité sanguine (liaison protéique), de la traversée de la BHE (« liposolubilité » et encombrement stérique), de la liaison au récepteur [7–10,12]. La constante d'affinité au récepteur est bien plus importante pour le midazolam, le clonazépam et le lorazépam que pour le diazépam avec un rapport d'environ 20 fois. Les trois molécules couramment utilisées en France (diazépam, midazolam, clonazépam) ont un délai d'action après injection intraveineuse très court, inférieur à trois minutes, le diazépam ayant le délai d'action le plus court. Le lorazépam (non disponible aisément en France) a le délai d'action de loin le plus long (15 à 30 minutes) [13,14]. La durée d'action dépend plus de l'affinité de la molécule au récepteur que de la pharmacocinétique générale : le diazépam a la durée d'action la plus brève (environ deux heures après injection intraveineuse), suivi par le midazolam (deux à quatre heures) et par le clonazépam et le lorazépam (environ 24 heures pour le clonazépam et de huit à 72 heures pour le lorazépam selon les études). La durée d'action est donc bien inversement proportionnelle au délai d'action.

Cinétique, métabolisme et interactions médicamenteuses

Dans le cadre de l'état de mal épileptique l'administration des benzodiazépines ne se conçoit que par la voie intraveineuse essentiellement, mais aussi rectale chez l'enfant. Après administration de la solution injectable par voie rectale la biodisponibilité est de 50 à 80 % pour le diazépam et de 20 à 50 % pour le midazolam. L'absorption est très rapide avec un T_{max} (temps correspondant à la concentration maximale observée [C_{max}]) de 10, 20 à 60 et 15 à 20 minutes chez l'enfant, respectivement pour le diazépam, le clonazépam et le midazolam [4,11–20]. La voie intramusculaire a été abandonnée car elle conduit à une absorption lente et erratique. La voie nasale est anecdotique et peut conduire à des lésions muqueuses. Bien que la voie rectale soit efficace en urgence, elle ne doit pas être continuée, en particulier en raison du phénomène de premier passage hépatique qui conduit à des concentrations actives mal contrôlées.

Le volume de distribution des benzodiazépines est important, environ 2 l/kg, et la demi-vie est longue, de trois à quatre heures pour le midazolam à près de 40 heures pour le diazépam. Ces molécules sont métabolisées par les CYP (principalement le CYP3A4) au niveau du foie. Le diazépam possède un métabolite actif, le N-desméthyl-diazépam. Le lorazépam subit une glycoconjugaison sans métabolisme par les CYP [16,17]. Le métabolisme des benzodiazépines est relativement lent (les clairances varient de 2 à 7 l/h chez l'adulte, **Tableau 1**). Ces molécules sont donc indépendantes du débit cardiaque et hépatique pour leur clairance, mais hautement dépendantes de la fonction hépatique, l'insuffisance hépatocellulaire allongeant considérablement la demi-vie.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2613668>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2613668>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)