

PHENYTOÏNE

DEFINITION

La phénytoïne est un dérivé de l'hydantoïne, la 5,5diphényl-2,4-imidazolidinedione, principalement utilisée pour ses propriétés anticonvulsivantes dans le traitement de l'épilepsie.

Synonymes : noms de spécialités : Di-Hydan®, Dilantin®.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le rapport posologie de phénytoïne/concentration sérique à l'équilibre est très variable, voire imprévisible. Son dosage dans le sang permet de vérifier que la posologie est efficace, sans atteindre la zone de toxicité.

Ce dosage est indiqué :

- à l'initiation du traitement, après avoir atteint l'état d'équilibre, pour ajuster la posologie ;
- en cas d'inefficacité thérapeutique, pour contrôler la compliance au traitement ou orienter vers un changement de thérapeutique ;
- en cas d'apparition de signes de surdosage: nausées, vertiges, confusion, érythème gingival ;
- en cas d'intoxication aiguë : les signes sont un coma calme, hypotonique, hyporéflexique avec dépression respiratoire et myosis ;
- en cas d'association à d'autres médicaments ou dans certaines situations cliniques risquant de modifier le métabolisme de la phénytoïne.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Le prélèvement doit être effectué avant la prise du médicament (concentration résiduelle) et toujours à la même heure. Pour un suivi thérapeutique, il convient d'attendre l'état d'équilibre pharmacocinétique obtenu après 5 demi-vies, soit, pour la phénytoïne, 7 à 8 jours après le début du traitement ou un changement de posologie. En cas de suspicion de surdosage, le prélèvement est effectué lorsque les signes cliniques apparaissent.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments

doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous des médicaments ? La phénytoïne est un inducteur enzymatique modifiant sa propre pharmacocinétique et celle de nombreux médicaments associés.

Diminution des concentrations sériques/plasmatiques de phénytoïne en cas d'association :

- à la carbamazépine : diminution réciproque des concentrations plasmatiques sans modification apparente de l'efficacité anti-comitiale,
- aux folates, par augmentation de son métabolisme dont les folates sont un cofacteur,
- au sucralfate (diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne).

Augmentation des concentrations sériques/plasmatiques de phénytoïne (avec apparition de signes de surdosage)

en cas d'association au chloramphénicol (Cébénicol®, Cébédexacol®), cimétidine (Stomédin®, Tagamet® 800 mg/j), disulfirame (Espéral®), phénylbutazone (Butazolidine®, Dextrarine® phénylbutazone), sulfaméthoxazole (Bactrim®), sulfafurazol (Pédiazole®), sulfaméthizol (Rufol®), amiodarone (Cordarone®, Corbionax® Gé), fluconazole (Béagyne®, Triflucan®), miconazole (Daktarin®, Gyno-Daktarin®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), isoniazide (Rimifon®, Rifinah®, Rifater®), nifédipine (Adalate®, Chron-Adalate®, Beta-Adalate®, Tenordate®), rifampicine (Rifadine®, Rimactan®), ticlopidine (Ticlid®).

Variations (imprévisibles) des concentrations sériques/plasmatiques de phénytoïne

en cas d'association à l'acide valproïque (Dépakine®), au valpromide (Dépamide®), au phénobarbital (Gardénal®, Alepsal®), à la primidone (Mysoline®) ou au diazepam (Valium®).

METHODES DE DOSAGE

Les techniques chromatographiques (chromatographie en phase gazeuse, CLHP) ne sont pas de pratique courante.

Les méthodes les plus répandues sont des méthodes immunologiques, par compétition, en phase homogène ou hétérogène : FPIA et EMIT sont les plus utilisées.

VALEURS DE REFERENCE

La zone thérapeutique en concentration résiduelle à l'état d'équilibre se situe entre 10 et 20 µg/ml. Des concentrations supérieures à 25 µg/ml sont considérées comme toxiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Beryny C., *Dosage des médicaments*, tome II, Cahier BIOFORMA N° 18. Paris, janvier 2000; chapitre phénytoïne: 69-80.
- Dictionnaire Vidal®.
- Bartoli M., Beryny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4) :431-450.