

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la
recherche scientifique

Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة صالح بونيدر قسنطينة 3

كلية الطب

قسم الصيدلة



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Docteur en
Pharmacie

Thème

**Suivi thérapeutique des anticonvulsivants chez
les sujets brûlés**

Réalisé par :

BOUKHDENNA IMENE
BOUMELLIT AMINA
CHERAITIA IMANE

Encadré par :

Dr. ABDENNOUR.S

Session : Juillet 2019

Sommaire

Introduction :	1
Partie Bibliographique	2
Chapitre I: Rappel pharmaco-toxicologique des antiépileptiques : Acide valproïque, Phénobarbital	3
I.1. Acide Valproïque	4
I.1.1. Dénomination	4
I.1.2. Structure	4
I.1.3. Relation structure activité.....	4
I.1.4. Pharmacocinétique	5
I.1.4.1. Absorption	5
I.1.4.2. Distribution	5
I.1.4.3. Métabolisme	6
I.1.4.4. Elimination	7
I.1.5. Mécanisme d'action pharmacologique	7
I.1.6. Indication	8
I.1.6.1. Chez l'adulte	8
I.1.6.2. Chez l'enfant	8
I.1.7. Forme et présentation	8
I.1.7.1. Acide valproïque	8
I.1.7.2. Acide valproïque à libération prolongée (LP)	9
I.1.7.3. Dose habituelle	9
I.1.8. Effets indésirables	9
I.1.9. Interactions médicamenteuses.....	10
I.1.10. Toxicité	10
I.1.10.1. Mécanisme d'action toxique	10
I.1.10.1.a. Hypocarnitinémie	10
I.1.10.1.b. Interférence avec le métabolisme des acides gras	12
I.1.10.1.c. Hyperammoniémie et interférences avec le cycle de l'urée	12
I.1.10.1.d. Altération du métabolisme énergétique	14
I.1.10.2. Surdosage	14
I.1.10.3. Traitement de l'intoxication	14
I.1.10.4. Grossesse	14

I.1.10.4.a. Tératogénicité (Malformations congénitales)	17
I.1.10.4.b. Effet neuro-développementaux	18
I.1.10.5. Allaitement	19
I.1.10.6. Fertilité	19
I.1.11. Analyse	19
I.2. Phénobarbital	21
I.2.1. Dénomination	21
I.2.2. Structure	21
I.2.3. Relation structure activité	21
I.2.4. Pharmacocinétique	21
I.2.4.1. Absorption	21
I.2.4.2. Distribution	22
I.2.4.3. Métabolisme	22
I.2.4.4. Elimination	23
I.2.5. Mécanisme d'action pharmacologique	23
I.2.6. Indication.....	24
I.2.6.1. Per os.....	24
I.2.6.2. Injectable	24
I.2.7. Forme et présentation	24
I.2.7.1. Dose habituelle	24
I.2.8. Effets indésirables	24
I.2.9. Interactions médicamenteuses	25
I.2.10. Toxicité	25
I.2.10.1. Mécanisme d'action toxique	25
I.2.10.2. Surdosage	26
I.2.10.3. Traitement de l'intoxication	26
I.2.10.4. Grossesse	26
I.2.10.5. Allaitement	29
I.2.11. Analyse	29
Chapitre II : Suivi thérapeutique pharmacologique des anticonvulsivants.....	30
II.1. Le suivi thérapeutique pharmacologique	31
II.1.1. Les fondements du suivi thérapeutique	31
II.1.1.1. La relation dose effet	31

II.1.1.2. Le concept d'intervalle thérapeutique	31
II.1.1.3. Variabilité interindividuelle	32
II.1.1.3.a. Facteurs externe	32
II.1.1.3.b. Facteurs physiologiques	33
II.1.1.3.c. Facteurs génétiques	33
II.1.1.3.d. Non-adhésion	33
II.1.2. Dans quels cas le suivi thérapeutique pharmacologique est indiqué ?	34
II.1.2.1. Médicaments	34
II.1.2.2. Populations cibles	36
II.2. Suivi thérapeutique pharmacologique des anticonvulsivants	37
II.2.1. Suivi thérapeutique de l'acide valproïque	37
II.2.2. Suivi thérapeutique du phénobarbital	39
II.3. Modalités du suivie thérapeutique pharmacologique	40
II.3.1. Moment de prélèvement	40
II.3.2. Méthodes de dosages	40
II.3.3. Interprétations des résultats	41
Chapitre III : pharmacocinétique des médicaments chez les sujets brûlés	43
III.1. Généralités	44
III.2. Modifications durant la phase d'absorption et de distribution	45
III.3. Modifications durant la phase de métabolisme et d'élimination	47
III.4. Optimisation de la posologie chez le sujet brûlé	47
III.5. Les brûlures chez les enfants	48
Partie Pratique.....	50
I. Objectif	51
II. Matériel et Méthodes	51
II.1. Matériel	51
II.2. Réactifs	52
II.2.1. Réactifs de dosage	52
II.2.1.1. Acide valproïque	52
II.2.1.2. Phénobarbital	53
II.2.2. Réactifs de calibration	53
II.2.2.1. Acide valproïque	53
II.2.2.2. Phénobarbital	53

II.2.3. Réactifs de contrôle	53
II.3. Méthodes	54
II.3.1. Population de l'étude	54
II.3.2. Renseignements de la fiche.....	55
II.3.3. Prélèvement	55
II.3.4. Analyse	55
II.3.5. Calibration	56
II.3.6. Contrôle	56
III. Résultats	57
III.1. Taille de l'échantillon	57
III.2. Profil des patients	57
III.2.1. Age	57
III.2.2. Sexe	57
III.2.3. Epilepsie	58
III.2.4. Surface brûlée	59
III.2.5. Traitement prescrit	59
III.3. Résultats du dosage	60
IV. Discussion	62
Conclusion	66
Références Bibliographiques	67
Annexe	67

Résumé :

Le phénobarbital et l'acide valproïque sont deux anticonvulsivants largement prescrits. Ils sont utilisés comme traitement de l'épilepsie ou chez certains patients brûlés pour la prévention des crises convulsives. En effet, les brûlures provoquent des perturbations métaboliques et hydro-électrolytiques qui peuvent influencer les concentrations de ces médicaments.

L'objectif de notre étude est de mesurer les concentrations plasmatiques résiduelles de ces deux médicaments chez des sujets brûlés hospitalisés au niveau du CHU Constantine en utilisant une technique immuno-enzymatique dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique.

Le dosage de ces deux anticonvulsivants a révélé que la majorité des patients ont des taux résiduels en dessous de la fenêtre thérapeutique ce qui peut exposer les patients à un risque convulsif.

Mots clés : Suivi thérapeutique pharmacologique, Phénobarbital, Acide valproïque, Brûlé, Convulsion.

Abstract:

Phenobarbital and valproic acid are two widely prescribed anticonvulsants. They are used in the treatment of epilepsy or in some burn patients for the prevention of seizures. In fact, burns cause metabolic and hydro-electrolytic disturbances that can influence the concentrations of these drugs.

The objective of our study is to measure the residual plasma concentrations of these two drugs in burned patients hospitalized at the Constantine University Hospital using an enzyme immunoassay technique as part of a therapeutic drug monitoring.

The determination of these two anticonvulsants revealed that the majority of patients have residual levels below the therapeutic window which can expose patients to a convulsive risk.

Key words: Therapeutic drug monitoring, Phenobarbital, Valproic acid, Burned, Convulsion.