

principe actif

le phénobarbital

Brigitte Enriquez
Renaud Tissier

Unité de Pharmacie-Toxicologie
E.N.V.A.
7, avenue du Général de Gaulle
94704 Maisons-Alfort Cedex

Créé par synthèse totale en 1912 en Allemagne, le phénobarbital est le premier principe actif organique utilisé comme anti-convulsivant.

- Depuis cette date, le phénobarbital est plébiscité pour son efficacité, pour son coût limité, pour son administration possible par voie parentérale ou orale, et pour sa disponibilité dans tous les pays.
- Ses effets secondaires, moins nombreux et moins marqués chez l'animal que chez l'homme, ainsi que la possibilité de suivre son efficacité par dosage de la "phénobarbitalémie" lui ont donné une seconde vie en médecine vétérinaire, où il est toujours considéré comme le médicament anti-épileptique de référence.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique

- Après administration orale, le phénobarbital est absorbé presque complètement, avec un temps de demi-absorption d'environ une heure. Il peut aussi être secrété depuis la circulation vers le tube digestif.
- Il pénètre au travers de la barrière hémato-encéphalique plus lentement que les barbituriques de courte durée d'action et que les thiobarbituriques, en raison de sa médiocre liposolubilité. Ce passage est limité par un degré de fixation aux protéines plasmatiques d'environ 40 à 50 p. cent (passage de la forme libre seulement).

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

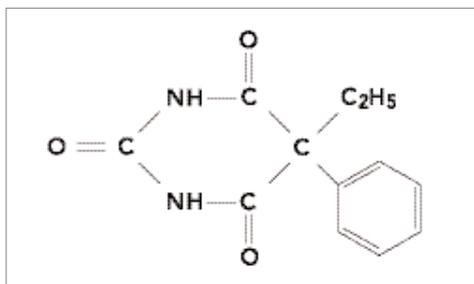
- **Dénomination chimique :**
acide phenyl-5,ethyl-5 barbiturique (C₁₂H₁₂N₂O₃).
- **Dénomination commune internationale :**
Phénobarbital.
- **Structure et filiation :**
Le phénobarbital est un composé de la famille des barbituriques, substitué par un groupement éthyl et un groupement phényl en position C₅ (figure).
- **Caractéristiques :**
Le phénobarbital est un acide faible (pKa de 7,4). Il peut être utilisé sous forme de sel sodique. Sa solubilité dans l'eau est faible (une partie dans 1000, soit 1g/L), elle est meilleure dans les solvants organiques ou alcooliques (une partie dans 40 d'éther ou de chloroforme, 1g dans 10mL d'alcool), ce qui augure d'un rapport lipo-hydrosolubilité en

- Chez le chien, le volume de distribution du phénobarbital est estimé à 0,75 L/kg (chez l'homme, il est de 0,5 L/kg).
- L'élimination s'effectue par le rein pour 25 p. cent de la dose. Soixante-quinze p. cent de la dose absorbée est détoxifiée par le foie, où le phénobarbital est hydroxylé. Le métabolite obtenu par oxydation en "para-" est doué d'une faible activité. Celui-ci subit ensuite une glucurono-conjugaison, qui favorise son élimination par le rein.
- Le phénobarbital est connu comme inducteur des microsomes hépatiques, ce qui favorise sa propre biotransformation et son élimination, ainsi que celle de molécules associées, aussi bien chez le chien que chez l'homme. Ceci explique la variation dans les valeurs des temps de demi-vie retrouvées dans la littérature.
- Chez des animaux sains, la persistance du phénobarbital est importante : le temps de demi-vie chez le chien est estimé entre 37 et 89 heures*.

Pharmacodynamie

- Comme les autres barbituriques, le phénobarbital interfère avec la neurotransmission. Contrairement à la phénytoïne et à la carbamazépine, qui agissent par blocage des canaux sodiques voltage-dépendant, le phénobarbital se fixe sur le récepteur-canal post-synaptique A du G.A.B.A.** Celui-ci a, en son centre, un canal sélectif perméable aux ions chlorure, qui s'ouvre par fixation de deux

Figure - Structure du phénobarbital



faveur de son passage au travers des membranes biologiques *in vivo*, par diffusion passive. Sa liposolubilité est cependant plus faible que celle des autres barbituriques. Son sel sodique (pH entre 8,5 et 10,5 en solution) ne permet pas une utilisation par les voies parentérales (I.V. stricte), car il est caustique.

Classe pharmacologique

- Anticonvulsivants
- Barbituriques vrais

Indications

- Traitement de l'épilepsie.
- Traitement des intoxications par des toxiques convulsivants.

NOTES

- * Chez l'homme adulte, il est de 64 à 140 heures (en moyenne, de 4 jours), chez l'enfant, de 37 à 75 heures.
- ** Acide gamma amino-butyrique A.

Essentiel

- Le phénobarbital est un agoniste du récepteur A du G.A.B.A.**
- Les solutions de phénobarbital sodique sont à utiliser en I.V. stricte (causticité).
- Le phénobarbital favorise la biotransformation des molécules administrées simultanément.
- Son action dépressive sur le système nerveux central est renforcée par d'autres dépresseurs centraux.

RUBRIQUE