
LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE CHEZ LE CHIEN.

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

Présentée et soutenue publiquement en 2001
Devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Par

Gwenola Rose Eléonore BIEDER
3 mai 1975, Nice

Directeur de thèse : M. le professeur Hervé LEFEBVRE

JURY

PRESIDENT :
M. MORON

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
Mlle Cathy TRUMEL

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE CHEZ LE CHIEN

Je remercie mes parents et mon frère pour leur soutien et leur aide tout au long de mes études contre vents et marées.

A Monsieur le Professeur MORON

Professeur des Universités

Praticien hospitalier, psychiatrie et psychologie médicale

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur H. LEFBVRE

Maître de conférence de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous fait l'honneur d'accueillir notre travail

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A Mlle C. TRUMEL

Maître de conférence de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a eu la gentillesse d'accepter de faire partie de notre jury de thèse .

Qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

PLAN.

Introduction.

Première partie : rappels sur l'épilepsie.

I – Définitions, terminologie, classification.

II – Epidémiologie.

III – Pathogénie, étiologie, conséquences.

Deuxième partie : revue des antiépileptiques.

I – Le phénobarbital.

II – La primidone.

III – Le bromure.

IV – La phénytoïne.

V – Le diazépam.

VI – Le clorazépate.

VII – Le clonazépam.

VIII – Le felbamate.

IX – La gabapentine.

X – L'acide valproïque.

Troisième partie : stratégie thérapeutique.

I – Mise en place du traitement.

II – Traitement des cas réfractaires.

III – Gestion des status epilepticus.

Conclusion.

INTRODUCTION.

L'épilepsie est une maladie relativement répandue chez le chien (5 % des 2224 cas de neurologies référés vus par Jaggy et Bernardini entre 1989 et 1994 (1998)) et connue depuis longtemps : dès le 19^{ième} siècle, le physicien John Hughlings Jackson arrive à la conclusion que les crises d'épilepsie sont dues à des décharges neuronales excessives anormales au niveau du cortex cérébral (Podell, 1996).

Plusieurs molécules sont à la disposition du vétérinaire pour permettre le traitement de l'animal : de la molécule la plus ancienne, le phénobarbital, ayant prouvé son efficacité et toujours recommandée en première intention à de nouvelles molécules issues de la pharmacopée humaine telles que la gabapentine, efficace chez l'homme (Podell, 2001, Thomas, 2000 ; Boothe, 1998). On peut les classer en trois catégories en fonction de leur mode d'action : ceux qui améliorent l'action inhibitrice du GABA, ceux qui diminuent la transmission de l'activation, et ceux qui modifient le passage des cations à travers la membrane (Podell, 2001). Le vétérinaire doit bien connaître les molécules qu'il utilise, leur pharmacocinétique, leur efficacité et leur toxicité (par exemple l'hépatotoxicité du phénobarbital) (Dyer et Shell, 1993a).

Chaque animal réagit de manière différente au traitement. Une gestion au cas par cas doit donc être réalisée. C'est un travail qui doit être accompli en parfait accord du propriétaire et avec sa parfaite compréhension de la maladie dont souffre son chien. Le traitement est en effet à vie, l'administration du médicament doit être régulière tout en sachant que les résultats sont très variables d'un animal à l'autre : de la disparition totale des crises à une simple stabilisation ou une absence d'effets (Thomas, 2000).

Nous allons donc, après des rappels sur l'épilepsie, donner une liste des principales molécules utilisables par le vétérinaire ainsi qu'étudier leur pharmacocinétique, leur mode d'action et leur toxicité. Puis, dans une troisième partie, on s'attachera à décrire les stratégies thérapeutiques pour débiter un traitement, gérer les cas récalcitrants et les urgences (status epilepticus).

1^{ère} PARTIE

Rappels : l'épilepsie.

I - Définition, terminologie, classification.

A - Définition, terminologie, classification

1- Définition

→ crise convulsive : c'est l'expression clinique d'un dysfonctionnement cérébral qui peut avoir une origine structurale ou fonctionnelle. On a une modification transitoire du fonctionnement neuronal d'apparition brutale, et cessant spontanément. (Shell, 1993).

→ L'épilepsie est un syndrome cortical convulsif se caractérisant par des crises récidivantes (Thomas, 2000), périodiques et imprévisibles (Mc Namara, 1996). Elle s'exprime par des symptômes moteurs, des troubles neurovégétatifs, sensoriels, sensitifs et psychiques avec possibilité d'altération de la conscience (Berendt et Gram, 1998).

On distingue :

- l'épilepsie idiopathique ou primaire :

l'animal ne présente aucune anomalie neurologique entre les crises (Thomas, 2000).

- l'épilepsie symptomatique ou secondaire :

les crises nerveuses sont la conséquence d'une lésion intracrâniale non évolutive (Skerrit, 1988).

B - Classification clinique.

La manifestation clinique d'une crise d'épilepsie reflète le champ d'activité de la zone cérébrale à l'origine de la crise, ainsi que la somme et la distribution de l'activité électrique anormale (Berendt et Gram, 1998).

On distingue alors trois types cliniques de crises : généralisées, partielles, partielles secondairement généralisées (Shell, 1993).

Tableau 1 - classification des crises d'épilepsie.

CLASSIFICATION	DESCRIPTION
<p><u>Crises généralisées :</u></p> <p>Définition générale :</p> <p>Définitions spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>les crises convulsives :</i> <ul style="list-style-type: none"> • tono-cloniques ou grand mal (Thomas, 2000). • toniques (Thomas, 2000). • cloniques et myocloniques (Thomas, 2000). - <i>les crises non convulsives :</i> <ul style="list-style-type: none"> • atoniques (Thomas, 2000). • Absences ou petit mal (Thomas, 2000). 	<p>-activité neuronale anormale originaire du système thalamocortical (Cavazos 2001 Berendt, 1998), avec participation simultanée des deux hémisphères cérébraux (Thomas, 2000).</p> <p>-les manifestations motrices sont bilatérales (Thomas 2000).</p> <p>- elles peuvent être convulsives ou non convulsives (Podell, 1996).</p> <p>-Phase tonique : <input type="checkbox"/> contraction musculaire soutenue <input type="checkbox"/> perte de conscience en général <input type="checkbox"/> opisthotonos <input type="checkbox"/> respiration irrégulière ou absente (parfois cyanose).</p> <p>-Phase clonique : <input type="checkbox"/> contractions rythmiques musculaires <input type="checkbox"/> pédalage</p> <p>Rigidité musculaire généralisée, plus rare.</p> <p>Cloniques : absence de phase tonique pendant la crise Myocloniques : contractions musculaires brèves et répétées. Rare.</p> <p>Perte de tonicité musculaire, rare.</p> <p>Perte de conscience seule, rare et difficile à observer chez le chien.</p>
<p><u>Crises partielles :</u></p> <p>Définition générale :</p> <p>Définitions spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Crises partielles simples</i> (Podell, 1996). - <i>Crises partielles complexes</i> (Podell, 1996) 	<p>-groupe de neurones localisées dans le cortex cérébral (Berendt, 1998).</p> <p>-les signes reflètent la zone cérébrale touchée. Ils peuvent être moteurs, végétatifs, psychiques.....(Berendt, 1998).</p> <p>Il y a conservation de la conscience. Les symptômes sont souvent moteurs ou sensoriels.</p> <p>Il y a perte de la conscience.</p>
<p>Crises partielles secondairement généralisées : (Thomas, 2000).</p>	<p>Lors de la crise, on a une progression de la crise partielle vers la crise généralisée</p>

En ce qui concerne la fréquence dans le cas des crises généralisées, on peut rencontrer (Podell, 1996) :

→ des crises isolées (au maximum une par 24 heures)

→ des clusters (2 crises ou plus sur 24 heures)

→ le status épilepticus qui est une urgence médicale (les crises se suivent sur 30 minutes ou plus sans retour à l'état normal pendant cette période).

C - Déroulement typique d'une crise d'épilepsie.

Une crise convulsive comporte classiquement quatre phases (Shell, 1993):

⇒ le prodrome : elle précède la crise réelle de quelques heures à quelques jours. L'animal présente essentiellement une modification du comportement. Cette phase est rarement observée chez les animaux épileptiques (difficile à voir).

⇒ l'aura : c'est une phase pré-ictale se produisant quelques minutes à quelques secondes avant la crise. L'animal présente une fatigue, cherche l'attention de son propriétaire ou au contraire se cache. Il peut aussi présenter des tremblements, de la salivation, se plaindre....

Cette phase passe souvent aussi inaperçue.

⇒ ictus ou crise elle même : elle dure de quelques secondes à quelques minutes (cf description du tableau).

⇒ phase post-ictale : l'animal se remet de sa crise. Elle dure de quelques minutes à quelques heures, parfois même quelques jours. L'animal est fatigué, léthargique, désorienté. Une démence temporaire et une cécité peuvent être observées après une crise longue ou sévère.

II – Epidémiologie.

D'après une étude de Jaggy et Bernardini (1998), les crises convulsives représentent 10% des cas de neurologie qu'ils ont vu en consultation. Parmi ses 10%, 53% sont de l'épilepsie idiopathique. Selon Podell et coll. (1995), 44% des chiens présentés après une crise convulsive se révèlent souffrir d'épilepsie idiopathique, diagnostic confirmé en ante et post-mortem.

D'après Jaggy et Bernardini (1998), parmi les chiens épileptiques,

- 90 % présentent des crises généralisées (81% des crises tono-cloniques avec perte de conscience, 10 % des crises tono-cloniques sans perte de conscience, et 9% des crises toniques).
- 9 % présentent des crises partielles (64% des simples et 36 % des complexes).
- 1 % présentent des crises partielles qui se généralisent secondairement.

Heynold et coll. (1997) obtiennent des résultats similaires chez le Labrador Retriever : 91 % de crises généralisées et 9 % de crises partielles.

Chez le Labrador Retrievers, la fréquence des crises généralisées est en moyenne d'une tous les 65 jours tandis que celle des crises partielles est d'une tous les 205 jours (Heynold et coll., 1997).

Les crises d'épilepsie idiopathiques se produisent plutôt la nuit pendant le sommeil du chien (Cauzinille, 1997a).

Dans la population canine, toutes races confondues, l'âge moyen d'apparition de la première crise est de 32 mois, avec des pics entre 1 an et 5 ans (Jaggy et Bernardini, 1998). Podell et coll. (1995) obtiennent des résultats similaires avec une fourchette de maxima entre 5 mois et 91 mois.

D'après l'étude de Jaggy et Bernardini (1998), la population épileptique est composée de 66,4% de mâles et de 33,6 % de femelles. Pour Oliver (1980), au contraire, les mâles sont plus touchés que les femelles. Une étude sur l'épilepsie idiopathique chez les Bouviers Bernois révèle que 0,8% de la population femelle est touchée tandis que 2,0% des mâles le sont (Kathmann et coll., 1999).

Il semblerait qu'il y ait une prédisposition raciale. D'après l'étude de Jaggy et Bernardini (1998), les races les plus touchées sont le Labrador Retriever (22% des chiens épileptiques présentés à la consultation), les Golden Retriever (7%), les Bergers Allemands (6%). Cauzinille (1997) cite aussi les Tervurens, les Setters Irlandais, les Cockers Américains et les Beagles.

Des études sur certaines races (Beagles, Bouviers Bernois, Tervurens, Colley) montrent un facteur génétique responsable de cette maladie (Kathmann et coll., 1999 ; Heynold et coll. ; 1997, Podell, 1996).

En résumé, d'après Podell et coll. (1995), un chien qui présente une première crise entre 1 et 5 ans, qui est de grande race, dont les crises se produisent entre 20 heures et minuit et dont l'intervalle entre les premières crises est long (supérieur à quatre semaines), a de grande chance de souffrir d'épilepsie primaire.

III - Pathogénie, étiologie, conséquences.

A - Etiologie.

1 - L'épilepsie primaire.

L'épilepsie primaire ou idiopathique est sans doute due à un déficit fonctionnel biochimique des cellules neuronales ou de leur environnement car aucune lésion histologique n'est présente (Shell, 1993).

2 - L'épilepsie secondaire .

L'épilepsie secondaire est due à une lésion intracrânienne non évolutive (Skerrit, 1988).

A – pathogénie.

Les crises résultent de décharges désordonnées, synchrones et rythmiques (Mc Namara, 1996) rapides et excessives (Boothe, 1998). Les crises partielles ont pour origine un foyer cortical et les crises généralisées impliquent dès le début les deux hémisphères (Boothe, 1998 ; Shell, 1993).

Ces décharges résultent d'un abaissement du seuil d'excitabilité (Shell, 1993 ; Mc Namara, 1996).

Différentes hypothèses sont avancées quant au mécanisme déclencheur des crises (Boothe, 1998 ; Skerrit, 1988) :

- une altération des fonctions membranaires conduisant à une dépolarisation membranaire excessive,
- une diminution des neurotransmetteurs inhibiteurs tels que le GABA,
- une augmentation des neurotransmetteurs activateurs tels que le glutamate,
- une altération des concentrations extracellulaires du potassium et du calcium.

L'arrêt de la crise est provoquée par l'hypoxie.

B – Conséquences des crises.

Ces crises ont des conséquences sur l'animal de manière chronique ou aiguë :

- de manière aiguë :

au moment de la crise, surtout si elle se prolonge, une hyperthermie liée à l'activité musculaire (Boothe, 1998), une hypoxie, un œdème cérébral, puis une ischémie cérébrale peuvent conduire à une mort neuronale (Podell, 1996). Si la crise n'est pas arrêtée, un cercle vicieux s'installe. L'œdème augmente la pression intracrânienne et augmente l'ischémie (Podell, 1996). Les status épilepticus sont des urgences. L'animal peut développer des déficits neurologiques détectables (perte de vision, parésie, modification de comportement....)

immédiatement après la crise et pendant une période post ictale plus ou moins longue. Heureusement, pratiquement toutes ces anomalies sont réversibles (Podell, 1996).

- De manière chronique :

La répétition des crises peut provoquer une augmentation du foyer épileptogène. La progression, d'après une étude, pourrait se faire de deux manières (Shell, 1993) :

- le foyer miroir : un foyer épileptogène provoque l'apparition de son symétrique sur l'autre hémisphère cérébrale. Ce nouveau foyer peut devenir progressivement autonome et provoquer ses propres crises.
- Le recrutement : le foyer épileptogène augmente l'excitabilité et le potentiel à donner des crises des neurones adjacentes par des stimulations répétitives (Shell, 1993).

La chronicité des crises épileptiques provoque des modifications de la physiologie cellulaire (lésions provoquées par l'association hypoxie-ischémie) ce qui peut entraîner des modifications neurologiques (le plus commun est la persistance de modifications de comportement : diminution de l'obéissance, diminution de l'activité, modification de la sociabilisation vis à vis des autres animaux et de l'homme et parfois agressivité sans raison apparente) (Podell, 1996).

2^{ème} PARTIE : Revue des antiépileptiques.

Dans cette partie va être envisagés la pharmacocinétique de différents antiépileptiques disponibles chez le chien, ainsi que leur mode d'action, les effets secondaires et indésirables et les interactions médicamenteuses.

Leur utilisation thérapeutique sera abordée dans la troisième partie.

I-LE PHENOBARBITAL

A – Formule, formes pharmaceutiques.

La formule chimique du phénobarbital est la suivante :

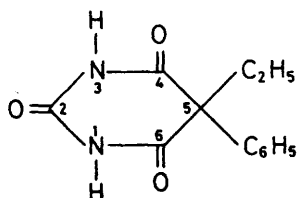


Figure 1: formule du phénobarbital

Le phénobarbital est une molécule de la famille des barbiturique dont l'activité anticonvulsivante est potentialisée par la présence d'un groupement phényl en position 5 (McNamara, 1996).

Le phénobarbital est commercialisé sous une forme orale et sous une forme injectable.

Tableau 2 : produits disponibles contenant du phénobarbital.

	Noms déposés	Présentation
<u>Phénobarbital seul :</u>	Aparoxal ND (humaine) Gardénal ND (humaine)	Comprimés de 100 mg Comprimés de 10, 50, et 100 mg. Ou flacons pour injection intraveineuse ou intramusculaire de 40 mg.
<u>Phénobarbital en association avec d'autres principes actifs :</u>	Planigénil ND Crisax ND	Comprimés contenant : -15 mg de phénobarbital -40 mg de phénytoïne -200 mg d'éthylphenacemide Comprimés contenant : -17 mg de phénobarbital -100 mg de bromure de potassium -40 mg de bromure de camphre.

Le traitement avec le phénobarbital est relativement peu cher : environ 2.15 Euros par mois pour un chien de 20 kg pour une dose de 5 mg/kg/jour.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

Le phénobarbital est un acide faible. Il est donc bien absorbé par le tube digestif après une administration orale : sa biodisponibilité orale est de 88 à 95 % (Boothe, 1995). Il faut environ 6.4 heures en moyenne pour que l'absorption soit presque complète lorsque le médicament est donné sous forme de comprimé (2 mg/kg de phénobarbital trois fois par jour). Le temps de demi-absorption est de $1.27 \pm 0,21$ heures. Le pic de concentration plasmatique est obtenu en 7.2 heures en moyenne après une seule dose et en 2.7 heures en moyenne lorsque l'équilibre des concentrations sériques est atteint lors d'administrations répétées trois fois par jour (toutes les 8 heures) pendant 11 jours (entre 8 et 15.5 jours) (Ravis et coll, 1984).

2 – Distribution.

Le phénobarbital est fixé à 45% sur les protéines plasmatiques chez le chien (Boothe,1995). Chez l'homme, il est lié à celles-ci dans des proportions de 40 à 60 % et dans la même proportion aux tissus y compris au tissu cérébral (McNamara,1996).

Le volume de distribution est de 744 ± 70 ml/kg (Ravis et coll.,1984).

3 – Biotransformation.

Le phénobarbital est transformé de manière importante par les enzymes microsomales hépatiques.

Les principales transformations sont :

- une hydroxylation aromatique donnant le p-hydroxy-phénobarbital par action d'une isoenzyme du cytochrome P450. Cette molécule a une faible activité anticonvulsivante.
- Ce métabolite est en parti conjugué en glucoronyl-p-hydroxy-phénobarbital. Il est inactif.
- le phénobarbital glucoside est obtenu par une N-glucosidation de la molécule mère de manière importante chez l'homme.

(Riva et coll.,1996 ; McNamara,1996).

4 – Elimination.

Environ 25% de la molécule mère est éliminée par le rein. L'alcalinisation des urines diminue sa réabsorption tubulaire par ionisation de la molécule et donc augmente son excrétion urinaire (Mc Namara,1996).

Le p-hydroxy-phénobarbital est excrété dans les urines après transformation en glucuronyl-p-hydroxy-phénobarbital. L'alcalinisation des urines augmente l'élimination urinaire de ce métabolite (Ravis et coll., 1984).

La grande variabilité dans le taux d'élimination du phénobarbital est due aux différences inter-individuelles ainsi qu'aux variations intra-individuelles au cours du temps.

Le temps de demi-vie est en moyenne de 53 ± 15 heures après l'administration orale de 3 doses par jour (2 mg/kg/jour) pendant 5 jours (Ravis et coll., 1984).

Après 90 jours de traitement (5.5 mg/kg), le temps de demi vie diminue de 88.7 ± 19.6 à 47.5 ± 10.7 heures (Ravis et coll., 1989). Après une seule dose de 5.5 mg/kg de phénobarbital, la clairance est de 5.58 ± 1.89 mL/kg/heure tandis qu'après 90 jours de traitement à la même dose, elle a significativement augmentée : 10.2 ± 1.7 mL/kg/heure (Ravis et coll, 1989).

Lors d'une administration intraveineuse d'une dose de 5mg/kg, la clairance est alors en moyenne de 5.6 à 6.6 mL/kg/heure et le temps de demi-vie est alors en moyenne de 93 ± 23.7 heures (Pedersoli et coll., 1987).

L'équilibre des concentrations sériques est atteint après environ 16 jours (8-15.5 jours) d'administrations orales répétées (Boothe, 1998 ; Ravis et coll, 1984).

C – Mécanisme d'action.

Le phénobarbital augmente le seuil épiléptogène et diminue la propagation des décharges neuronales (Boothe, 1998).

Le phénobarbital (lors d'une expérience menée sur des canaux isolés de neurones spinaux de souris par Twyman et coll (1989) augmentait le courant déclenché par les récepteurs GABA ergiques en allongeant la durée des impulsions de ce courant sans en modifier la fréquence.

Il déprime spécifiquement le centre moteur du cortex cérébral (Boothe, 1998). Le phénobarbital diminue les crises épiléptiques en améliorant la réponse à l'effet inhibiteur post-synaptique du GABA (acide gamma aminobutyrique) par une action sur son récepteur. Il y a activation des canaux à chlore, ce qui provoque une augmentation intracellulaire de la concentration en chlore et une hyperpolarisation membranaire (McNamara, 1996). Il n'augmente pas sa fréquence d'ouverture mais son temps d'ouverture (Cavazos, 2001).

Le phénobarbital inhibe aussi l'action du glutamate et probablement le flux de calcium transmembranaire neuronal (McNamara, 1996).

Cette molécule a un effet antiépiléptique à des doses inférieures aux doses hypnotiques (McNamara, 1996).

La concentration thérapeutique est comprise entre 14 et 45 µg/ml. Dans cette fenêtre de concentrations, 60 % des chiens épiléptiques traités voient les crises disparaître (Farnbach, 1984b).

D – Effets secondaires, toxicité.

1 – Effet sur le foie.

a – Action sur les concentrations plasmatiques de marqueurs enzymatiques hépatiques et sur l’histologie du foie.

D’après une étude expérimentale sur l’effet du traitement à long terme par du phénobarbital (5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 29 semaines) sur les concentrations sériques des enzymes hépatiques, Müller et coll. (2000) concluent que :

- les PAL (phosphatases alcalines) augmentent significativement pendant les 5 premières semaines et restent élevées durant tout le traitement. Normalement la concentration sérique de cette enzyme augmente en cas de cholestase ou de mort des hépatocytes. Aucun signe de cholestase ni de lésion cellulaire n’a été trouvée à l’histologie. L’augmentation est alors attribuée à l’induction enzymatique provoquée par le phénobarbital.
- Les ALAT (alanines transaminases) augmentent significativement pendant les 13 premières semaines, puis restent élevées pendant la suite du traitement. Habituellement, ces enzymes augmentent en cas de mort des hépatocytes ; or aucune lésion cellulaire n’est présente à l’examen histologique. L’augmentation des ALAT est aussi sans doute due à l’induction enzymatique par le phénobarbital.
- Les GGT (γ -glutamyltransférases) augmentent temporairement (jusqu’à 13 semaines) puis reviennent à des valeurs normales. La GGT est une enzyme associée à la membrane cellulaire chez le chien et augmente en cas de cholestase. L’absence de lésion histologique montre que l’augmentation de cette enzyme est liée sans doute aussi à l’induction enzymatique par le phénobarbital. Cette induction perd de son effet après quelques semaines, d’où une diminution des GGT.

Les auteurs ont aussi observé une diminution transitoire de l’albumine (jusqu’à la 21^{ème} semaine), peut être liée à un effet du phénobarbital sur sa synthèse dans le foie.

La concentration sérique du cholestérol est significativement augmentée à la 27^{ème} semaine (Gieger et coll, 2000).

Le phénobarbital provoque aussi une augmentation des enzymes microsomiales, dont les P450, ce qui a un effet sur sa propre métabolisation mais aussi sur la métabolisation d’autres molécules qui pourraient être administrées à l’animal (Riva et coll, 1996).

D’après l’étude de Dayrell-Hart et coll. (1991), les PAL augmentent chez 100% , les ALAT chez 85 % et l’albumine diminue chez 75% des chiens traités avec le phénobarbital.

Les concentrations sériques des enzymes hépatiques (PAL, ALAT, GGT) ainsi que celles du cholestérol et de l’albumine redeviennent normales entre 1 à 5 semaines après l’arrêt du traitement, d’où l’intérêt de réévaluer le chien 6 semaines après l’arrêt du phénobarbital (Gieger et coll, 2000).

A l’examen histologique, les hépatocytes ont augmenté de taille et leur cytoplasme contient des granulations, sans doute liées à une prolifération du réticulum endoplasmique lisse en

réponse à l'induction des enzymes microsomales par le phénobarbital. Il n'y a aucun signe morphologique évident d'atteinte du parenchyme hépatique (Müller et coll, 2000).

b – Toxicité hépatique.

Une atteinte grave du foie suite à un traitement par le phénobarbital est beaucoup plus rare qu'une simple augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques. Une toxicité hépatique apparaît le plus souvent lorsque l'on atteint des concentrations sériques de la molécule supérieures ou égales à 35 µg/ml (Dayrell-Hart et coll, 1991).

Les signes cliniques de l'hépto-toxicité incluent de l'anorexie, une somnolence, une ataxie, de l'ictère et de l'ascite (Dayrell-Hart et coll, 1991).

Il faut s'inquiéter lorsque est observé:

- une augmentation plus importante proportionnellement des ALAT par rapport aux PAL.
- une augmentation importante des acides biliaires.
- une augmentation régulière de la concentration sérique du phénobarbital malgré l'administration d'une dose constante.

Boothe (1999a) conseille de surveiller aussi la bilirubine.

Cette hépto-toxicité peut être réversible si la détection est précoce et le traitement arrêté immédiatement, sinon l'évolution peut être irréversible et fatale (Dayrell-Hart et coll, 1991).

2 – Action du phénobarbital sur l'axe thyroïdien.

Sous l'action du phénobarbital, la concentration sérique de T4 diminue significativement les 3 premières semaines, puis continue à diminuer mais de façon moins prononcée jusqu'à 6 mois. A 12 mois, la concentration est plus faible que pour un chien non traité mais n'évolue plus. (Gaskill et coll, 2000).

La concentration sérique de TSH augmente régulièrement. A 12 mois, elle est significativement supérieure à celle trouvée au moment du début du traitement (Gaskill et coll, 2000).

Les animaux n'ont aucun signe clinique pouvant suggérer une hypothyroïdie.

L'hypothèse la plus probable de la diminution de T4 est une augmentation de la clairance et de l'excrétion suite à l'induction des enzymes hépatiques par le phénobarbital. L'augmentation de la TSH serait liée à une diminution de l'inhibition par la T4 de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Gaskill et coll, 2000).

Les paramètres thyroïdiens reviennent à la normal entre 1 et 5 semaines après l'arrêt du traitement au phénobarbital. Il est donc conseillé de réévaluer le chien 6 semaines après l'arrêt de la prise de la molécule (Gierger et coll, 2000).

3 – Modifications du comportement.

Au début du traitement, et lorsqu'on augmente les doses, de la somnolence est observée. L'animal semble fatigué. Certains montrent une faiblesse des membres et de l'ataxie (Schwartz-Porsche et coll, 1985). On observe aussi une polyphagie avec souvent une prise de poids (Schwartz-Porsche et coll, 1985), et parfois, une polydipsie accompagnée d'une polyurie (Schwartz-Porsche et coll, 1985). Ce dernier effet est sans doute dû à une action inhibitrice sur la libération d'hormone antidiurétique (Boothe, 1998).

Tous ces effets peuvent durer longtemps, parfois pendant toute la durée du traitement. Mais en général, ces effets disparaissent après 1 à 2 semaines de traitement (Boothe, 1998).

4– Effets indésirables rares.

Sont cités dans la littérature :

- une diminution d'une ou de toutes les lignées sanguines. La neutropénie est la plus commune. (Boothe, 1998; Jacobs et coll, 1998).
- des dermatites. Les barbituriques, dont le phénobarbital, peuvent provoquer des dermatites lichénoïdes ou hydropique à l'interface derme-épiderme (Henricks, 1987).
- une hyperplasie gingivale (Podell, 1996).
- une ostéomalacie (Podell, 1996).

E – Interactions médicamenteuses.

1 – Augmentation de l'élimination d'autres médicaments.

Le phénobarbital est un puissant inducteur enzymatique (Boothe, 1998 ; Riva et coll, 1996). Il augmente donc le métabolisme et la clairance hépatique d'autres médicaments (Boothe, 1995).

Par exemple la concentration plasmatique du diazépam est diminuée fortement lors d'un traitement chronique au phénobarbital (Wagner et coll, 1998). Beaucoup de molécules peuvent subir ce phénomène : stéroïdes (Boothe, 1995), phénylbutazone (Parent, 1988).

2 – augmentation de la concentration plasmatique du phénobarbital.

Toute inhibition des enzymes hépatiques responsables du métabolisme du phénobarbital diminue son élimination et augmente sa concentration plasmatique. Le chloramphénicol, par exemple, inhibe les enzymes microsomales (Campbell, 1983). Il en est de même pour la cimétidine (Parent, 1988).

La phénytoïne, qui est métabolisée par les mêmes enzymes que le phénobarbital, peut inhiber le catabolisme de celui-ci par un mécanisme de compétition (Riva et coll, 1996).

3- Diminution de la concentration plasmatique du phénobarbital.

Le phénobarbital augmente au cours du temps son propre métabolisme. Des molécules ayant un pouvoir inducteur des enzymes microsomales (la phénytoïne par exemple) augmentent aussi son métabolisme (Riva et coll, 1996 ; Podell, 1998).

II -LA PRIMIDONE.

A – Formule, les formes pharmaceutiques.

La primidone peut être considérée comme une molécule apparentée au phénobarbital chez lequel l'oxygène en position 2 (cf formule du phénobarbital) est remplacé par deux atomes d'hydrogène (McNamara, 1996) :

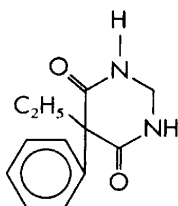


Figure 2 : formule chimique de la primidone

La primidone est disponible en comprimés :

Tableau 3 : formulations contenant de la primidone.

Noms déposés	Présentation.
Mysolane ND	Comprimés de 250 mg
Mysoline ND (humaine)	Comprimés de 250 mg

Le traitement revient à environ 2.8 Euros par mois pour le traitement d'un chien de 20 kg à la dose de 55 mg/kg/jour.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

La primidone est absorbée rapidement et presque complètement après administration par voie orale, bien qu'il y ait une forte variabilité interindividuelle.

Le pic de concentration plasmatique survient habituellement environ 3 heures après l'ingestion (McNamara, 1996).

2 – Distribution.

Le volume de distribution de la primidone est de 0.815 ± 0.25 L/kg en moyenne lors d'une administration intraveineuse (Yeary, 1980). La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 20% (Loscher, 1985).

Le volume de distribution, après administration intraveineuse, de la phényléthylmanolamide (PEMA), un des métabolites principaux de la primidone, est de 0.73 ± 0.2 L /kg en moyenne (Yeary, 1980) et sa fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 10% (Loscher, 1985).

3 – Biotransformation.

La primidone est transformée en deux métabolites principaux par le foie (Cunningham et coll, 1983):

- le phénobarbital
- la phényléthylmanolamide (PEMA).

La métabolisation de la primidone augmente après 14 jours de traitement et la concentration sérique de la molécule mère diminue parallèlement. Quand les chiens sont traités avec une dose journalière de 30 à 40 mg/kg de primidone, on atteint en moyenne une concentration sérique de phénobarbital de 65 nmol/ml et d'environ 50 nmol/ml de PEMA tandis que la primidone reste autour de 14 nmol/ml avec des fluctuations (Yeary, 1980). D'après Farnbach (1984b), la concentration sérique finale du phénobarbital dérivé de la primidone est supérieure à celle obtenue par un traitement directement avec le phénobarbital.

4 – Elimination.

Environ la moitié de la primidone est éliminée sous forme non métabolisée par le rein. La moitié restante est biotransformée en PEMA et en phénobarbital (McNamara, 1996).

Le temps de demi-vie de la primidone est de 1.9 heures en moyenne après une administration intraveineuse et de 10 heures en moyenne après administration orale.

Le temps de demi-vie de la PEMA après une administration intraveineuse est de 7 heures en moyenne et après administration par voie orale de 14 heures en moyenne. (Yeary, 1980).

Pour le phénobarbital, voir la partie spécifique.

C – Mécanisme d'action.

Les trois molécules ont une activité anticonvulsivante mais d'après Schwartz-Porsche et coll (1985) et Farnbach (1984a), la plus grande partie de l'action antiépileptique de la primidone proviendrait de l'action du phénobarbital (voir mode d'action du phénobarbital).

Le contrôle des crises est donc corrélé à la concentration sérique du phénobarbital. Il a été conclu qu'une concentration entre 15 et 45 $\mu\text{g/ml}$ doit être obtenue pour contrôler 50 % à 70 % des chiens épileptiques.

Il faut savoir qu'un patient recevant 250 mg de primidone reçoit l'équivalent de 65 mg de phénobarbital (Farnbach, 1984a).

D – Effets secondaire, toxicité.

La primidone peut être responsable des mêmes effets secondaires que le phénobarbital (Boothe, 1998).

1 – Effet sur le foie.

a – action sur l'activité hépatique.

La primidone induit une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (Bunch et coll, 1985) : ALAT, GGT, PAL (rapide pour cette dernière), ainsi qu'une augmentation des enzymes microsomales dont les P450. Ceci provoque l'induction de sa propre transformation (Campbell, 1983) d'où les risques d'association avec d'autres molécules telles que le chloramphénicol qui inhibe les P450.

Les synthèses hépatiques sont aussi modifiées (Bunch et coll, 1985) :

- une hypoalbuminémie apparaît dès la 5^{ème} semaine de traitement. Cette hypoalbuminémie augmente avec la dose de primidone (dose dépendance).
- une diminution de la concentration sérique de cholestérol apparaît à partir de la 5^{ème} semaine de traitement. Ce changement persiste pendant tout le traitement.

Les concentrations sériques de ALAT, PAL, GGT, du cholestérol et de l'albumine redeviennent normales 4 semaine après l'arrêt du traitement (Bunch et coll, 1985).

La plupart des animaux traités avec la primidone présente des anomalies des paramètres hépatiques sans qu'il n'y ait de lésion hépatique (Bunch et coll, 1984).

b – Toxicité hépatique.

Dans une expérience menée sur 48 chiens traités avec de la primidone, de la phénytoïne ou une combinaison de différents convulsivants, 6% à 14% des animaux développent une insuffisance hépatique (Bunch et coll, 1984).

L'analyse histologique du foie des malades montre une cirrhose (Bunch et coll, 1984).

D'après Bunch et coll (1982), le risque hépatotoxique lors de l'utilisation à long terme est significativement plus important pour la primidone que pour le phénobarbital.

3 – Autre effets indésirables.

Des cas de dermatites ont été décrits dans la littérature (Henricks, 1987).

Jacobs (1998) décrit un cas de pancytopenie suite à l'administration de primidone chez un chien épileptique. Dix jours après l'arrêt du traitement, une nette amélioration est observée.

E – interactions médicamenteuses.

Cf le phénobarbital.

III - LE BROMURE.

A - Formes pharmaceutiques.

Le bromure est disponible sous forme de divers sels (sodique, potassique, ammoniacé, ou camphré) dont la solubilité aqueuse est différente (Cauzenille, 1998b). Il est prescrit le plus souvent sous forme de sel de potassium. Il n'existe pas de formulation ne contenant que du bromure pour le traitement de l'épilepsie. Le pharmacien peut le conditionner en gélules ou en mélange buvable à raison de 250 mg/ml.

Il est disponible dans le commerce en association avec le phénobarbital : CrisaxND (comprimés contenant 100 mg de bromure de potassium, 40 mg de bromure de camphre, 17 mg de phénobarbital).

B – Pharmacocinétique.

1– Absorption.

Après administration orale, l'absorption est rapide dans l'intestin grêle. La biodisponibilité est variable. Elle varie en fonction de l'alimentation : un chien ayant une alimentation riche en chlore tend à avoir une biodisponibilité en bromure plus faible (Trépanier, 1993). Pour un chien recevant une ration contenant 0.4% de chlore, l'administration orale de 20 mg/kg entraîne un pic de concentration de 65 à 96 mg après 30 à 45 minutes. La biodisponibilité orale est alors de 46 % (Trepanier et Babish, 1995b).

D'après l'étude de Dewey et coll (1999), le bromure de potassium est bien absorbé suite à l'administration intra-rectale. La biodisponibilité est alors de 57.7%.

2 – Distribution.

Le bromure est distribué comme le chlore dans l'ensemble de l'organisme et son volume de distribution se rapproche de celui de l'espace extracellulaire (Trepanier, 1995). Le volume de distribution est en moyenne de 0.45 ± 0.07 L/kg (Trepanier et Babish, 1995b).

Il n'est pas lié aux protéines plasmatiques (Cauzenille, 1998b).

Le bromure se concentre dans des fluides tels que la sueur, la salive, les sucs digestifs et les glandes thyroïdes (Trepanier, 1993 et 1995).

D'autre part, le bromure pénètre dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les tissus interstitiels cérébraux de manière passive. Il est éliminé activement du LCR par le plexus choroïdien. Aux doses thérapeutiques, le mécanisme de transport est saturé et le bromure s'accumule dans le LCR et le cerveau (Trepanier, 1993). La concentration maximale dans le LCR est observée 2 heures après la prise par voie orale (Mackay et Mitchell, 1998).

Il faut noter que le chien a un rapport concentration dans LCR/ concentration plasmatique plus important que chez l'homme. Néanmoins, il semble présenter moins d'effets secondaires neurologiques que chez l'homme (Trepanier, 1993).

Le bromure remplaçant le chlore, la somme des deux halides reste constante dans l'organisme chez le chien (Podell et Fenner, 1994).

3 – Biotransformation.

Le bromure ne subit aucune transformation hépatique.

4 – Elimination.

Le bromure est essentiellement éliminé par les reins (Podell et Fenner, 1994). Après filtration glomérulaire, le bromure est réabsorbé, en compétition avec le chlore, de manière importante par les tubules rénaux (Trepanier, 1995).

La réabsorption intensive conduit à un temps de demi-vie particulièrement long . L'élimination du bromure dépend directement de celle du chlore : une augmentation du chlore dans le sang provoque une diminution de la réabsorption du bromure par le rein et l'inverse lorsque le chlore diminue (Trepanier, 1995).

Le rôle de la composition en chlore de l'alimentation est alors important pour le temps de demi-vie de l'ion. D'après une étude de Trepanier et Babish (1995a), après administration orale d'une seule dose de 14 mg/kg, le temps de demi-vie est de :

- 69 ± 22 jours pour une alimentation à 0.2 % de chlore
- 46 ± 6 jours pour une alimentation à 0.4 % de chlore
- 24 ± 7 jours pour une alimentation à 1.3 % de chlore.

De même, l'administration d'un soluté de chlorure de sodium en perfusion augmente l'élimination du bromure (Cauzinille, 1998b).

L'administration par voie orale ou par voie intraveineuse ne semble pas avoir une influence significative sur le temps de demi-vie du bromure. Trepanier et Babish (1995b), pour une alimentation à 0.4% de chlore, obtiennent lors d'une expérimentation un temps de demi-vie égale à 46 ± 9 jours après la voie orale et 37 ± 10 jours après administration intraveineuse d'une même dose de 20 mg/kg de bromure.

Après administration intrarectale, le temps de demi vie est de 20.4 jours (Dewey et coll, 1999).

Le bromure éliminé par la salive et les sucs gastriques est réabsorbé par le tube digestif (Podell et Fenner, 1994).

D'après Boothe (1998), la concentration d'équilibre n'est pas obtenue au moins avant 2 à 3 mois. La concentration d'équilibre obtenue après l'administration de 30 mg/kg/jour est environ de 0.8 à 1.2 mg/ml. Après l'administration de 90 à 120 mg/kg en une prise pendant 5 jours en attaque, on peut s'attendre à une concentration entre 1 à 1.5 mg/ml (Boothe, 1998).

C – Mécanisme d'action.

Le bromure est un sédatif et un anti-convulsivant par son effet dépresseur général sur l'excitabilité et l'activité neuronale (Cauzinille, 1998b).

Son mécanisme d'action est lié à la compétition entre les ions bromes et les ions chlores lors de leur transport trans-membranaire (Cauzinille, 1998b).

Le passage passif des ions bromes à travers des canaux à chlore GABA dépendant serait facilité par rapport à celui des ions chlores. En effet, les ions chlores hydratés ont un diamètre supérieur à des ions bromes hydratés (Podell et Fenner, 1994).

Le bromure provoque alors une hyperpolarisation membranaire ce qui augmente le seuil d'excitation des neurones et potentialise l'action du GABA, un neurotransmetteur inhibiteur (Trepanier, 1995).

L'effet anticonvulsivant du bromure est corrélé avec sa concentration (Boothe, 1998). Le bromure permet le contrôle des crises en moyenne dans 72 % des cas. Pour les chiens traités avec l'association phénobarbital-bromure, l'intervalle de concentration thérapeutique efficace pour le bromure est de 810 à 2400 µg/mL. Pour les chiens traités avec le bromure seul, l'intervalle est alors de 880 à 3000 µg/mL. (Trepanier et coll., 1998).

D – Effets secondaires, toxicité.

1 – Modifications de comportement.

Lors d'une expérimentation sur l'effet du bromure sur des cas d'épilepsie réfractaire (23 chiens), Podell et Fenner (1993) observent :

- une polydipsie accompagnée d'une polyurie dans 56 % des cas chez des animaux recevant du bromure et du phénobarbital.
- une polyphagie, une léthargie ou une augmentation du temps de sommeil dans 30 % des cas.

La polyphagie peut aller jusqu'à provoquer l'ingestion de déchets et de corps étrangers (picas) (Boothe, 1998).

Ces effets secondaires tendent à être dose-dépendants (Boothe, 1998).

2 – Pancréatites.

D'après une étude rétrospective menée par Gaskill et Cribb (2000), l'association bromure de potassium-phénobarbital pourrait être responsable de l'apparition de pancréatites chez 7 chiens sur 63, soit 10%. Même si des études doivent être menées pour confirmer ce résultat, il est conseillé de surveiller l'animal lors de l'utilisation de cette association.

3 – Signes nerveux.

Dans son étude, Podell et Fenner (1993) note que 4 cas sur 23 (17 %) des chiens présentent des signes d'ataxie généralisée suite à la prise de bromure. Ces chiens avaient une concentration sérique du médicament supérieure à 1500 µg/mL. Les symptômes disparaissent rapidement après la diminution des doses.

Une ataxie, une dépression généralisée, de l'anisocorie, de la faiblesse musculaire et de la stupeur (Yohn et coll, 1992) ainsi qu'une parésie des postérieurs (Nichols et coll, 1996) ont également été décrites.

La somnolence, l'ataxie, et une faiblesse musculaire sont fréquentes pendant quelques semaines après l'initiation du traitement, surtout si l'animal reçoit aussi du phénobarbital ou s'il a reçu une dose d'attaque de bromure (Trepanier, 1995).

A contrario, on peut parfois noter une hyperactivité (Boothe, 1998).

4 – Hyperchlorémie.

Une hyperchlorémie est un signe d'appel de bromisme chez l'homme, en particulier si elle est marquée (> 124 mmol/L) (Bowers et Onoroski, 1990).

Lors d'intoxication au bromure chez le chien, différents auteurs notent une hyperchlorémie (Mackey et Mitchell, 1998; Shaw et coll, 1996 ; Yohn et coll, 1992) ainsi qu'un trou ionique (Mackey et Mitchell, 1998).

Ceci serait dû à une interférence bromure/chlore lors du dosage du chlore. Cette hyperchlorémie serait donc artéfactuelle (Mackey et Mitchell, 1998). Cette fausse hyperchlorémie peut être distinguée de la 'vraie' car elle n'est pas associée à une hypernatrémie ou à une acidose métabolique.

La chlorémie vraie est souvent en fait discrètement diminuée, le brome étant préférentiellement réabsorbé. On a donc une fuite chlorée (Handkark, 1992).

La pseudo-hyperchlorémie et la présence d'un trou ionique sont donc des signes d'appel en cas de suspicion d'une intoxication au bromure (Mackey et Mitchell, 1998).

5 – Autres effets indésirables.

Des lésions dues à un prurit peuvent apparaître, particulièrement chez des patients ayant déjà des problèmes de peau avant le début du traitement (Boothe, 1998).

Des vomissements sont rares. Ils sont probablement liés en partie à l'hyperosmolarité du médicament et à une irritation gastrique directe. Ces effets sont diminués en divisant la dose en plusieurs prises. Le bromure de sodium semble mieux toléré que les autres sels de brome (Boothe, 1998).

Chez l'homme et le rat, des doses élevées en bromure ont été associées à un dysfonctionnement thyroïdien acquis. Cet effet indésirable est à surveiller chez le chien (Trepanier, 1993).

Un risque tératogène est rapporté en médecine humaine ainsi qu'un retard de croissance chez le nourrisson. Il est donc souhaitable d'éviter toute gestation à une chienne sous bromure (Cauzinille, 1998b).

E – Interactions médicamenteuses.

1 - L'halothane.

Lors d'une anesthésie à l'halothane sur un chien traité avec du bromure, la concentration sérique de l'ion brome augmente significativement dès la première demi-heure. Elle reste élevée au moins 10 jours (Pedersoli, 1980).

Du brome est en effet libéré pendant le métabolisme hépatique de l'halothane. Les enzymes P450, qui jouent un rôle dans cette biotransformation, sont induites par le phénobarbital (Trepanier, 1995).

2 – les sels chlorés.

Une alimentation riche en chlore, l'injection intraveineuse ou sous-cutanée d'un soluté chloré, ou l'administration d'un médicament contenant du chlore provoque une diminution de la concentration sérique en bromure par augmentation de son excrétion rénale (Trepanier, 1995a).

3 – Les diurétiques.

Sans doute, certains diurétiques tels que l'acide éthacrinique et vraisemblablement le furosémide augmentent l'élimination du brome en bloquant sa réabsorption au niveau des canaux à chlore tubulaires rénaux (Trepanier, 1995).

IV - LA PHENYTOÏNE.

A – Formule, formes pharmaceutiques.

La formule de la phénytoïne est la suivante :

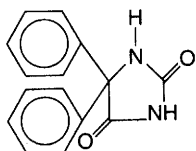


Figure 3 : formule chimique de la phénytoïne

La phénytoïne est disponible sous forme de comprimés :

Tableau 4 : produits disponibles contenant de la phénytoïne.

Noms déposés.	Présentation.
Di-hydan ND (humaine)	Comprimés de 100 mg de phénytoïne.
Planigenil ND	Comprimés contenant : -15 mg de phénobarbital -40 mg de phénytoïne -200 mg d'éthylphenacemide.

Pour un chien de 20 kg recevant 35 mg/kg de phénytoïne 3 fois par jour, le traitement revient à environ 17.58 Euros par mois.

B – Pharmacocinétique.

1 - Absorption.

La phénytoïne est un acide faible peu hydrosoluble (McNamara, 1996).

L'absorption orale est faible (Boothe, 1998).

La biodisponibilité est très variable : une moyenne de 36 % avec un maximum de 87 % et un minimum de 17 % (Frey et Loscher, 1980).

Le pic de concentration se produit à 3.6 (2.2-6.0) heures et atteint une valeur de 2.88 (1.73-4.80) µg/mL après l'administration de 10 mg/kg par voie orale chez le chien (Frey et Loscher, 1980).

2 – Distribution.

La phénytoïne, aux concentrations thérapeutiques (10 à 20 µg/mL), est fortement liée aux protéines plasmatiques (≈ 75-85 %) chez les animaux et l'homme, principalement à l'albumine (McNamara, 1996 ; Boothe, 1995).

La fraction liée aux tissus, cerveau inclus, est sensiblement la même que dans le plasma chez l'homme (McNamara, 1996).

Le volume de distribution est de 1 ± 0.0091 L/kg en moyenne chez le chien (Frey et Loscher, 1980).

3 – Biotransformation.

La phénytoïne est métabolisée au niveau du réticulum endoplasmique hépatocytaire. On obtient deux métabolites principaux : le parahydroxyphénytoïne et le méthahydroxyphénytoïne. Ces métabolites sont ensuite en grande partie, comme chez l'homme (60 % à 75 %), conjugués à l'acide glucuronique chez le chien (Boothe, 1995).

L'utilisation de l'association phénobarbital ou primidone- phénytoïne semble conduire à la formation de métabolites époxydes chez certaines espèces dont le chien. Ceci peut expliquer les lésions de cholestases hépatiques rapportées dans certains cas (Bunch et coll, 1987 et 1985 ; Boothe, 1995).

4 – Elimination.

Chez l'homme, moins de 5 % de la molécule est éliminée sous forme non métabolisée par les reins (Riva et coll., 1996). Le reste est métabolisé. 60 % à 70 % de la phénytoïne est alors éliminée sous forme parahydroxy- ou méthahydroxy-phénytoïne dans la bile. Après réabsorption dans le tube digestif, ces métabolites sont éliminés dans les urines sous forme glucuronide (McNamara, 1996).

De même, chez l'homme, pour des concentrations plasmatiques inférieures à 10 µg/mL, l'élimination est très importante : la demi-vie plasmatique se situe entre 6 et 24 h. A des concentrations plasmatiques plus élevées, une élimination dose-dépendante est observée : la demi-vie plasmatique augmente avec la concentration. Aux concentrations thérapeutiques, elle se situe entre 20 et 60 heures. La raison est peut être que la réaction d'hydroxylation est proche de la saturation ou inhibée par les métabolites (McNamara, 1996).

Chez le chien, après une dose orale de 10 mg/kg, le temps de demi-vie est de 3.7 ± 1.1 heures en moyenne. Mais le temps de demi-vie d'élimination diminue fortement (de 1.3 à 2.2 heures) après 7 à 9 jours de traitement (Frey et Loscher, 1980). La concentration plasmatique de la molécule diminue fortement, et ce même si on tente d'augmenter les doses (passer de 10 mg/kg à 20 mg/kg) (Frey et Loscher, 1980).

C – Mode d'action.

La phénytoïne produit un effet stabilisateur sur les jonctions synaptiques qui dans les conditions physiologiques permettent à l'influx nerveux d'être bien transmis à un seuil bas. Par conséquent, les synapses sont soit stabilisées soit moins excitables.

Ceci semble être associé à une expulsion active de Na⁺ des neurones et une diminution soit de la potentialisation post-tétanique, soit de la diffusion de l'influx nerveux aux neurones adjacents. Il est aussi possible qu'il y est diminution des mouvements du calcium à travers la membrane des cellules (McNamara, 1996 ; Boothe, 1998).

La réduction de la diffusion de l'influx nerveux dans le cortex lors de la décharge épileptique permet de juguler la crise. De plus, la stabilisation des neurones hyper-excitables permet de

maîtriser l'épilepsie sans causer une dépression générale du système nerveux central (McNamara, 1996 ; Boothe, 1998).

D'après une étude sur les concentrations sériques thérapeutiques et l'efficacité menée par Farnbach (1984b), la phénytoïne n'est pas aussi efficace que la primidone ou le phénobarbital. D'autre part, l'administration même de doses élevées ne permet pas d'obtenir une concentration sérique suffisante à long terme pour contrôler les crises. Seuls 1 % des chiens participants à l'expérience ont une diminution des crises pour une faible concentration sérique (2.3 µg/mL) de phénytoïne seule (Farnbach, 1984b).

La posologie conseillée est de 20 à 35 mg/kg toutes les 6 à 8 heures. L'intervalle thérapeutique est de 10 à 20 µg/mL (Chrisman, 1991).

D – Effets secondaires, toxicité.

1 – modifications du comportement.

Les effets secondaires sont modérés chez le chien car la biotransformation est, par rapport à l'homme, plus rapide (Boothe, 1998).

Une incoordination transitoire des mouvements ainsi qu'une somnolence peuvent se produire juste après l'administration de phénytoïne (Boothe, 1998).

Une polyphagie, une polydipsie ainsi qu'une polyurie modérées peuvent être observées chez le chien (Boothe, 1998).

2 – Hépatotoxicité.

Hépatite, ictère et mort suivant l'utilisation de la phénytoïne ont été rapportés (Boothe, 1998).

Dans l'expérimentation de Bunch et coll (1985), sur 8 chiens recevant une association phénobarbital-phénytoïne, trois animaux présentent une insuffisance hépatique, deux un ictère et les trois derniers montrent de l'anorexie, une baisse d'état général et une perte de poids. L'analyse histopathologique du foie révèle une cholestase intrahépatique, des nécroses focales, une lipidose modérée sans composante inflammatoire. Dans cette étude, les animaux recevant de la phénytoïne seule restent cliniquement en bonne santé.

3 – Effet indésirable rare.

Un cas d'hyperplasie gingivale est cité par Waner et Nyska (1991). Ce chien avait reçu 2 fois 100 mg/jour pendant 3 ans.

E – Interactions médicamenteuses.

La phénytoïne doit être considérée comme un inducteur puissant des enzymes microsomales hépatiques chez le chien (Frey et Loscher, 1980).

1 – Le phénobarbital.

Le phénobarbital et la phénytoïne sont tous les deux des inducteurs des enzymes microsomales hépatiques. La phénytoïne voit son métabolisme augmenté et il en est de même pour le phénobarbital (Riva et coll, 1996). Les concentrations plasmatiques des deux molécules sont alors difficiles à contrôler (Boothe, 1998).

2 – Molécule inhibant le métabolisme de la phénytoïne.

Chez le chien, une interaction entre la phénytoïne et le chloramphénicol a été observée par Sanders et coll (1979). Le temps de demi-vie de la phénytoïne augmente suite à la diminution de son métabolisme par inhibition des enzymes microsomales hépatiques par le chloramphénicol. Il passe de 3 heures à 15 heures après administration intraveineuse.

3 – La vitamine B6.

Une interaction existe entre la phénytoïne et la vitamine B6. La concentration sérique de la phénytoïne diminue après une thérapie à l'acide folique, probablement parce que l'enzyme hydrolase responsable du métabolisme de la phénytoïne est folate-dépendante (Boothe, 1995).

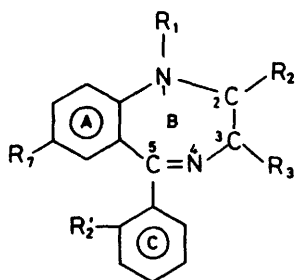
4 – La prothombine.

Il est possible que la phénytoïne prolonge la vie de la prothombine, ce qui peut provoquer des troubles de la coagulation (Keith, 1983). Ce défaut de coagulation est réversible par administration de vitamine K (Keith, 1983).

V - LE DIAZEPAM.

A – Formule, formes pharmaceutiques.

La formule du diazépam et du clonazépam (voir VII) sont les suivantes :



diazépam ($R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{O}$; $R_3 = \text{H}$, $N_4 = \text{N}$; $R_2' = \text{H}$; $R_7 = \text{Cl}$)
clonazépam ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{O}$; $R_3 = \text{H}$; $N_4 = \text{N}$; $R_2' = \text{Cl}$; $R_7 = \text{NO}_2$)

Figure 4 : formules chimiques du diazépam et du clonazépam

Le diazépam est disponible sous présentation orale ou injectable : ValiumND.

Sous forme orale, sont disponibles des comprimés dosés à 2, 5, et 10 mg. Il existe aussi des solutions buvables au dosage de 1 mg pour trois gouttes.

La forme injectable se présente en ampoules de 2 mL contenant 10 mg de diazépam.

Il faut noter que cette molécule n'a pas actuellement d'AMM pour le chien en France.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

Le diazépam est généralement administré par voie intraveineuse (Booth, 1998).

Il peut aussi être administré par voie orale. L'absorption est alors rapide, mais suite à l'effet de premier passage dans le foie, la biodisponibilité du diazépam est de 1 à 3 %. La biodisponibilité orale moyenne du diazépam et de ses métabolites est de 86 % (Löscher et Frey, 1981).

Par voie rectale, le diazépam est rapidement absorbé, avec un pic de concentration après environ 14 minutes en moyenne (Mealey et Boothe, 1995). La biodisponibilité du diazépam est alors inférieure à 10%. Celle du diazépam et de ses métabolites est en moyenne de 66% pour une dose de 0.5 mg/kg et de 79% en moyenne après une dose de 2 mg/kg (Papich et Alcorn, 1995).

Par voie intranasale, le pic de concentration plasmatique est obtenu en moyenne après environ 5 minutes. La biodisponibilité nasale du diazépam et de ses métabolites est en moyenne de $80 \pm 1\%$ (Platt et coll, 2000).

L'absorption après administration intramusculaire est très variable et erratique. Elle dépend du site d'injection et induit des nécroses au site d'injection (Papich et Alcorn, 1995).

2 – Biotransformation.

Le diazépam subit une biotransformation hépatique importante (Löscher et Frey, 1981 et 1985 ; Papich et Alcorn, 1995).

Les deux principaux métabolites sont le nordiazépam (desméthyldiazépam) et l'oxapam (Löscher et Frey, 1981 ; Frey et Löscher, 1985 ; Papich et Alcorn, 1995). Le nordiazépam est obtenu par déméthylation du diazépam, puis est ensuite hydroxylé pour donner l'oxazépam (Papich et Alcorn, 1995).

La biotransformation du diazépam en nordiazépam est rapide. Quinze minutes après une administration intraveineuse, ce métabolite présente des concentrations importantes, dépassant celle de la molécule mère (Löscher et Frey, 1985).

Après administration orale, la concentration des métabolites, par effet de premier passage hépatique, atteint 10 fois celle de la molécule mère (Boothe, 1998).

Ces deux métabolites ont une activité anticonvulsivante (Boothe, 1998).

3 – Distribution.

Après administration intraveineuse, le diazépam se distribue largement dans l'organisme comme toutes les molécules très liposolubles (McNamara, 1996).

Le volume de distribution est de 1.8 L/Kg d'après Löscher et Frey après l'administration intraveineuse de 2 mg/kg de diazépam (1981). Papich et Alcorn (1995) obtiennent des résultats similaires avec une dose de 0.5 mg/kg : 1.4 ± 0.57 L/kg en moyenne pour des chiens Beagles et 1.96 L/Kg en moyenne pour des chiens croisés.

La fixation aux protéines plasmatiques chez le chien est de 94 à 96 % pour le diazépam et la plupart de ses métabolites. Celle de l'oxazépam est de 87 % (Löscher et Frey, 1981).

Le taux de passage du sang vers le liquide céphalo-rachidien est de 0.3/minutes pour le diazépam (Löscher et Frey, 1981).

4 – Elimination.

Le diazépam est biotransformé activement (cf V.B.2).

Le temps de demi-vie d'élimination du diazépam d'après Löscher et Frey (1981), est en moyenne de 3.2 (2.1 – 4.9) heures tandis que celles du nordiazépam et de l'oxazépam sont respectivement de 3.6 (2.4 – 5.6) heures et de 5.7 (4.4 – 7.3) heures (entre parenthèses, l'intervalle de valeurs observées). Papich et Alcorn (1995) trouvent à peu près les mêmes valeurs : entre 2.2 et 2.8 heures pour le nordiazépam et entre 3.5 et 5.1 heures pour l'oxazépam.

L'oxazépam est éliminé dans les urines sous forme de glucuronide-oxazépam (Papich et Alcorn, 1995).

C – Mode d'action.

Les benzodiazépines potentialisent l'effet inhibiteur du GABA dans le cerveau et dans la moelle épinière (Boothe, 1995) en agissant sur des canaux à chlore ayant des récepteurs GABA dépendant. Les benzodiazépines augmentent la fréquence d'ouverture de ces canaux d'où une hyperpolarisation membranaire (Cavazos, 2001). Il y a stimulation des différentes voies GABAergiques (McNamara, 1996).

L'utilisation du diazépam de manière ponctuelle lors de status épilepticus se révèle très efficace, que l'administration soit intraveineuse (Boothe, 1998), intrarectale (Podell, 1995) ou intranasale (Platt et coll (2000) obtiennent après administration intra nasale de 0.5 mg/kg une concentration sérique suffisante pour la maîtrise des crises d'épilepsie). D'après Podell (1995), l'administration intrarectale du diazépam directement par le propriétaire permet une maîtrise de 10% des crises.

Le diazépam ne peut être utilisé chez le chien pour un traitement chronique de l'épilepsie. En effet, un phénomène de tolérance se développe après quelques semaines. On a alors une diminution des effets, même en augmentant la dose (Frey et coll, 1984).

D – Effets secondaires et indésirables, toxicité.

La sédation est l'effet secondaire principal lié à l'utilisation du diazépam (Boothe, 1998).

Papich et Alcorn (1995) observent sur des chiens ayant reçu 0.5 mg/kg de diazépam par voie intraveineuse une ataxie et une somnolence, 15 à 20 minutes après l'injection. Ils observent les mêmes symptômes sur les chiens ayant reçu 2 mg/kg par voie intrarectale.

A noter que les effets indésirables (sédation, ataxie, polyphagie, et parfois hyperactivité) apparaissent souvent pour une concentration plasmatique égale ou supérieure à 500 ng/mL (Boothe, 1998).

E - Les interactions médicamenteuses.

Aucune manifestation clinique importante résultant d'une interaction avec des médicaments suite à l'utilisation chronique du diazépam n'a été rapportée chez le chien (Boothe, 1995).

Il faut noter qu'un traitement chronique au phénobarbital chez le chien réduit la concentration plasmatique totale de benzodiazépines après l'administration intraveineuse ou intrarectale de diazépam. Ceci est sans doute dû à l'augmentation de la clairance hépatique du diazépam suite à l'induction enzymatique par le phénobarbital (Wagner et coll, 1998).

VI - LE CLORAZEPATE.

A – Formes pharmaceutiques.

Le clorazépate (TranxèneND) se trouve sous forme de comprimés (50 mg), de gélules (5, 10 mg) et sous forme injectable (20 mg/2 mL, 50 mg/2.5 mL, 100 mg/5 mL).

Comme pour le diazépam, aucune AMM n'existe pour cette molécule chez le chien.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

Le clorazépate est une pro-drogue. Après administration orale, il est métabolisé dans l'estomac en son métabolite actif, le nordiazépam (desmethyldiazépam), par décarboxylation (Boothe, 1995).

Le temps de demi-absorption est, en moyenne, de 33 minutes après une dose de 2 mg/kg et de 72 minutes après administrations successives toutes les 12 heures de 2 mg/kg pendant 21 jours chez le chien (Forrester et coll, 1990).

La biodisponibilité du nordiazépam après administration orale de clorazépate est similaire à celle observée lors d'administration orale de diazépam (Löscher et Frey, 1981).

Après administration orale d'une dose de 2 mg/kg de clorazépate, la concentration de nordiazépam atteint un pic de 446 à 1542 ng/mL (814 ± 334 ng/mL) en 59 à 180 minutes (97.9 ± 42.0 min). Pour la même dose administrée toutes les 12 heures pendant 21 jours, le pic de concentration de nordiazépam est de 927 à 1460 ng/mL (1308 ± 187.6 ng/mL) et est obtenu en 2 à 4 heures (153 ± 57.9 min) (Forrester et coll, 1990).

2 – Distribution.

Le volume de distribution apparent est de 3.2 ± 1.52 L/kg après une seule dose de 2 mg/kg et 1.7 ± 0.65 L/kg après 42 administrations successives de 2 mg/kg toutes les 12 heures, ce qui signifie qu'il y a une variation de celui-ci au cours du traitement (Forrester et coll, 1990).

Le taux de fixation du nordiazépam aux protéines plasmatiques est compris entre 94 et 96 % chez le chien (Löscher et Frey, 1981).

3 – Biotransformation.

Le nordiazépam est métabolisé par les enzymes microsomales hépatiques (Forrester et coll, 1993). Il est hydroxylé en oxazépam (Papich et Alcorn, 1995).

4 – Elimination.

L'élimination du nordiazépam se fait par biotransformation (Boothe, 1995). L'oxazépam est éliminé dans les urines sous forme de glucuronide-oxazépam (Papich et Alcorn, 1995).

Le temps de demi-vie d'élimination du nordiazépam est entre 174 et 246 minutes (Löscher et Frey, 1981) lors de l'administration orale de 2 mg/kg de diazépam chez le chien. Lors de l'administration orale d'une dose unique de 2 mg/kg de clorazépate, le temps de demi-vie est en moyenne de 284 minutes. Ceci n'est pas significativement différent du temps de demi-vie après 42 administrations successives (2 mg/kg pendant 21 jours toutes les 12 heures) : 355 minutes en moyenne (Forrester et coll, 1990).

A noter que la concentration plasmatique tend à diminuer avec le temps malgré une augmentation des doses (Boothe, 1998).

Les raisons des variations de différents paramètres pharmacocinétiques tels que le volume de distribution ou le temps d'absorption ne sont pas élucidées et des études complémentaires restent à réaliser.

C – Mode d'action.

Son mode d'action est le même que celui de toutes les benzodiazépines (cf diazépam).

La tolérance aux effets anticonvulsivants du clorazépate ne se développe pas chez le chien aussi rapidement qu'avec le diazépam (Boothe, 1995).

L'intervalle de concentration plasmatique thérapeutique, faute d'étude chez le chien, a été extrapolé à partir de l'homme (Boothe, 1998). Podell (2001) conseille comme fourchette thérapeutique de 20 à 75 ng/ml.

D – Effets secondaires, toxicité.

1 – Modifications de comportement.

La sédation est l'effet secondaire le plus courant avec les benzodiazépines (Boothe, 1995).

Forrester et coll (1990) observent sur un chien l'apparition de somnolence et d'ataxie après l'administration de la première dose (2 mg/kg). Ces effets apparaissent environ 2 heures après l'administration et disparaissent en 1 heure. Ils ne réapparaissent pas dans la suite du traitement.

2 – Modifications des paramètres biochimiques et hématologiques.

Bien que les valeurs restent dans les intervalles de valeurs usuelles, Forrester et coll (1990) remarquent une augmentation significative de certains paramètres au cours du traitement (2 mg/kg toutes les 12 heures pendant 21 jours) :

- Paramètres hématologiques : une augmentation des lymphocytes, des neutrophiles, et des éosinophiles.
- Paramètres biochimiques plasmatiques : une diminution de la concentration des protéines totales, du calcium et des ALAT ; une augmentation de celle du glucose, des PAL, et de l'urémie.
- Paramètres physicochimiques urinaires : une baisse de pH.

E – Interactions médicamenteuses.

Lors d'une étude sur les conséquences de l'administration de phénobarbital sur la pharmacocinétique du clorazébate, Forrester et coll (1993) remarque que :

- après une prise unique de 2 mg/kg de clorazébate, la concentration plasmatique maximale de nordiazépam est comprise entre 570 et 1388 ng/mL (880 ± 249 ng/mL) après 17 à 131 min (85.2 ± 36 min).
- après l'administration de phénobarbital (5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 44 jours) en association avec le clorazébate (2 mg/kg toutes les 12 heures pendant 44 jours), la concentration maximale de nordiazépam passe à des valeurs comprises entre 210 et 699 ng/mL (399 ± 156 ng/mL) en 68 à 146 min (93 ± 25.8 min).

Ceci peut s'expliquer par une augmentation de la clairance hépatique, une diminution de la biodisponibilité ou un autre mécanisme (Forrester et coll, 1993).

Boothe (1998) observe que l'administration de clorazébate, sur un animal recevant depuis longtemps du phénobarbital, augmente la concentration plasmatique de phénobarbital. Cette augmentation est probablement détectable cliniquement quand la concentration plasmatique du phénobarbital est importante (> 35 µg/mL) et lorsque des doses importantes de clorazébate sont données (2 mg/kg toutes les 12 heures) (Boothe, 1998).

VII - LE CLONAZEPAM.

A – Formule, formes pharmaceutiques.

Pour la formule de cette molécule voir la figure 4.

Le clonazepam (Rivaotril ND) est disponible sous forme de comprimés de 2 mg, de sirop dosé à 0.1 mg/goutte, et sous forme injectable (ampoules de 1 mg pour 1 ml).

Le clonazepam ne possède pas d'AMM pour le chien en France.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

Après administration orale chez le chien, la molécule est rapidement absorbée, mais la biodisponibilité est faible (Al-Tahan et coll, 1984).

Le pic de concentration, après une administration orale de 0.02 mg/kg chez le chien, est obtenu en moyenne en 1 à 3 heures (Al-Tahan et al, 1984).

Lors d'un traitement avec une dose de 0.5 mg/kg 2 et 3 fois par jour, il est possible de maintenir une concentration plasmatique variant entre 22 et 77 ng/mL et 130 à 170 ng/mL respectivement (Frey et Löscher, 1985).

2 – Distribution.

La molécule est fixée à 82 % aux protéines plasmatiques (Al-Tahan et coll, 1984).

Le volume de distribution après administration intraveineuse est en moyenne de 2.2 ± 0.66 L/kg (Al-Tahan et al, 1984).

Le taux de passage du sang vers le liquide céphalo rachidien est de 0.22/minutes (Frey et Löscher, 1985).

3 – Elimination.

Le temps de demi-vie d'élimination est dose-dépendant : 1 à 2 heures pour une dose de 0.1 à 0.2 mg/kg et plus de 2 heures pour une dose de 0.5 mg/kg chez le chien (Al-Tahan et coll, 1984).

Au cours d'un traitement oral de plusieurs semaines avec du clonazepam, le temps de demi-vie augmente significativement avec le temps (Frey et Löscher, 1985).

C – Mode d'action.

Identique au diazépam.

D - Effets secondaires et interactions médicamenteuses.

Aucun signe d'induction d'enzymes hépatiques n'est noté par Al-Tahan et coll (1984).

VIII - LE FELBAMATE.

A - Formule, formes pharmaceutiques.

Le felbamate est un dicarbamate dont la formule chimique est la suivante :

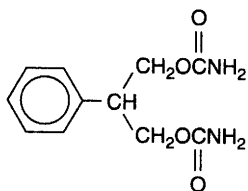


Figure 5 : formule chimique du felbamate

Le felbamate (TalexaND) est conditionné en comprimés de 400 et 600 mg, et en suspension buvable (600 mg/5 ml).

Cette molécule (réservée à l'usage hospitalier) n'a pas d'AMM chez le chien.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

Le felbamate est un composé lipophile, insoluble dans l'eau, stable, neutre (Asudumalli, 1991).

Après administration orale chez le chien, l'absorption est complète (Adusumalli et coll, 1991 et 1992).

Après une dose unique de 60 mg/kg, le pic de concentration plasmatique est en moyenne de 49 ± 8.4 µg/mL, et est obtenue en 4.8 ± 2.3 heures. Après une dose unique de 25 mg/kg, le pic de concentration est de 18.56 µg/ml et est observé 5 h en moyenne après l'administration (Adusumalli et coll, 1991).

Après 10 doses de 60 mg/kg, la concentration maximum plasmatique est de 46 ± 10.3 µg/mL et est obtenue en 3.6 ± 1.3 heures (Adusumalli et coll, 1992).

2 – Distribution.

Le felbamate est fixé entre 22.4 et 25.4 % aux protéines plasmatiques chez le chien (Adusumalli et coll, 1991). Très peu de métabolites sont retrouvés dans le plasma (Yang et coll, 1991).

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est entre 0.9 et 1.07 L/kg (Adusumalli et coll, 1992). Le felbamate se distribue facilement dans tous les tissus. Il traverse aussi facilement les membranes cellulaires ainsi que le placenta. (Adusumalli et coll, 1992).

3 – Biotransformation.

Yang et coll (1991) , au cours d'une étude sur le métabolisme du felbamate chez le chien, montrent que celui ci est biotransformé dans le foie essentiellement en :

- p-hydroxy-felbamate (2-(4-hydroxyphényl)-1.3-propanediol dicarbamate) qui est ensuite conjugué
- 2-hydroxy-felbamate (2-hydroxy-2-phenyl-1.3-propanediol dicarbamate) qui est ensuite conjugué
- et un métabolite monocarbamate-felbamate (2-phenyl-1.3-propanediol carbamate).

Les transformation en p-hydroxy-métabolite et en 2-hydroxymétabolite sont les voies principales et sont à peu près égales en importance. La transformation en métabolite monocarbamate est mineure (Yang et coll, 1991).

4 – Elimination.

La plus grande partie du felbamate et de ses métabolites est éliminée dans les urines : 61.7 ± 5.39 % de la dose administrée est éliminée en 72 heures (Yang et coll, 1992). Le pourcentage de métabolites sous forme conjuguée est de 10 à 20% (Yang et coll, 1991).

Le rapport métabolites/felbamate dans les urines dans les 24 heures après l'administration est de 1.0 à 1.2 et passe entre 1.7 à 2.7 en 24 à 48 heures (Yang et coll., 1992).

Après l'administration orale d'une dose unique de 11.6 mg/kg de felbamate, la composition des urines en a molécule mère et ses métabolites est : 34 % felbamate, 13 % de p-hydroxy-felbamate, 19 % de 2 -hydroxy-felbamate et 3 % de monocarbamate-felbamate après 4 à 6 heures (Yang et coll, 1991).

L'élimination est aussi biliaire (beaucoup plus faible). Le métabolite principal dans la bile est le p-hydroxy-felbamate, puis ensuite le 2-hydroxy-felbamate. Le felbamate est présent en faible quantité ainsi que le monocarbamate-felbamate (Yang et coll, 1991). Après l'administration d'une dose unique de 11.6 mg/kg par voie orale, les proportions de la molécule mère et de ses principaux métabolites dans la bile sont de 3 % de felbamate, 42 % p-hydroxy-felbamate, 22 % de 2- hydroxy-felbamate et 7 % de monocarbamate-felbamate après 48 heures (Yang et coll, 1991).

Une faible partie seulement est cependant éliminée dans les fèces car ce qui est éliminé dans la bile est réabsorbé par l'intestin. Le pourcentage de la dose retrouvée dans les fèces après une administration orale unique de 11.6 mg/kg de la molécule est de 24 % (Yang et coll, 1991). Tous les composés retrouvés sont sous forme non conjuguée. Le felbamate ainsi que ses deux principaux métabolites représentent 90 % des formes éliminées dans les fèces (Yang et coll, 1991).

Le temps de demi-vie d'élimination du felbamate est de 6.7 ± 1.64 heures après une administration orale de 60 mg/kg et de 5.24 ± 1.05 heures après dix administrations orales à une dose de 60 mg/kg /jour (Adussumali et coll, 1992).

C – Mode d’action.

Le felbamate est un dicarbamate anticonvulsivant approuvé aux Etats Unis depuis 1994 pour le contrôles des crises partielles chez l’homme épileptique (Boothe, 1998). Aux concentrations thérapeutiques, ce composé inhibe l’action des neurotransmetteurs activateurs et potentialise l’action du GABA (McNamara, 1996).

D’après Sisson (1997), une dose de 15 à 35 mg/kg trois fois par jour permet d’obtenir des concentrations sériques thérapeutiques comprises entre 15 et 100 µg/mL (mesurée juste avant la prise suivante).

D – Effets secondaires, toxicité.

La dose toxique a été évaluée à 300 mg/kg/jour pour le chien (Sisson, 1997).

1 – Modifications du comportement.

McGee et coll (1998) observent, sur quelques chiens de l’expérience, quelque soit la dose de felbamate, durant les 2 premières semaines, l’apparition d’une ataxie, d’une prostration avec extension des membres, des trémulations, de vomissements et de la salivation. Ces signes apparaissent dans les 2 heures suivant l’administration et sont à leur maximum vers 4 à 6 heures après la prise. Dans quelques cas, de l’ataxie légère se voit 23 heures après la prise.

2 – Action sur le foie.

Une élévation des ALAT et/ou des PAL a été observée chez des chiens recevant 100 ou 300 mg/kg de felbamate (McGee et coll, 1998). Le felbamate est donc potentiellement hépatotoxique par son effet d’inducteur enzymatique (McGee et coll, 1998).

Le volume du foie augmente significativement pour les chiens traités avec 300 mg/kg/jour de felbamate, mais l’analyse histopathologique ne révèle aucune lésion apparente sur cet organe (McGee et coll, 1998).

3 – Autres effets secondaires.

La prise de poids est faible pour les chiens prenant du felbamate par rapport aux chiens témoins pour les doses de 250 et 500 mg/kg/jour mais une perte de poids est observée pour une dose de 1000 mg/kg/jour chez le chien (McGee et coll, 1998).

Chez l’homme, des cas d’aplasie médullaire ont été décrits : 10 cas sur 100 000 patients traités avec du felbamate. Ceci n’est pas pour le moment décrit chez le chien (Boothe, 1998).

IX - LA GABAPENTINE.

A – Formule, formes pharmaceutiques.

La structure de la gabapentine est dérivée de celle du GABA : elle est formée d'une molécule de GABA et d'un cycle cyclohexane lipophile. La gabapentine a été développée en tant qu'agoniste du GABA actif au niveau central, sa liposolubilité importante devant faciliter son passage à travers la barrière hémato-encéphalique (McNamara, 1996). Sa structure chimique est la suivante :

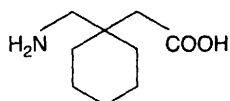


Figure 6 : Formle chimique de la gabapentine

La gabapentine (NeurontinND) est présentée sous forme de gélules de 100, 300, et 400 mg.

C'est une molécule relativement chère : environ 0.47 Euro la gélule de 400 mg et 0.13 Euro la gélule de 100 mg. Le traitement d'un chien de 20 kg (60 mg/kg/jour) revient à environ 43 Euros par mois.

Il n'y a pas d'AMM vétérinaire.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

La gabapentine est bien absorbée chez le chien dans le duodénum (Vollmer et coll, 1986).

Après administration orale d'une dose de 50 mg/kg à une chienne, l'absorption est de 80 % (Radulovic et coll, 1995).

L'absorption semble être dose-dépendante, liée à un processus de transport saturable (Boothe, 1998).

Après l'administration d'une dose de 50 mg/kg, le pic de concentration moyen est de 56.3 µg/mL après en moyenne 1 heure (Radulovic et coll, 1995).

2 – Distribution.

In vitro, moins de 3 % de la gabapentine est liée aux protéines plasmatiques (chez le rat, le singe et l'homme) pour des concentrations de 1, 2.5, 5 et 10 µg/ml de gabapentine (Radulovic, 1995).

La gabapentine se distribue bien dans tous les tissus chez le rat. A l'équilibre, les concentrations sont identiques dans le sang et dans le cerveau ce qui prouve qu'elle traverse

bien la barrière hémato-méningée (Vollmer et coll, 1986). Une faible concentration dans le tissu adipeux peut s'expliquer par le caractère polaire de la substance (Vollmer et coll, 1986).

3 – Biotransformation.

La gabapentine est partiellement métabolisée chez le chien dans le foie en N-méthyl-gabapentine principalement (Vollmer et coll, 1986).

4 – Elimination.

L'élimination de la gabapentine et de ses métabolites est essentiellement rénale (Vollmer et coll, 1986 ; Radulovic et coll, 1995). Dans les urines, 60 % de la gabapentine est éliminée sous forme inchangée (Vollmer et coll, 1986).

Après une dose de 50 mg/kg administrée par voie orale, on retrouve 32 % de la dose sous forme de N-méthyl-gabapentine dans les urines (Radulovic et coll, 1995).

Une partie de l'élimination est fécale. Environ 21.2 % d'une dose orale de 100 mg/kg/jour est excrété dans les fèces après quelques jours (Radulovic et coll, 1995).

C – Mode d'action.

La gabapentine est un anticonvulsivant approuvé aux Etats Unis en 1994 pour le traitement chez l'homme épileptique des crises partielles avec ou sans généralisation (Boothe, 1998 ; Thomas, 2000).

Mais malgré son analogie structurale avec le GABA, elle n'interagit pas avec les récepteurs du GABA, et n'est pas agoniste du GABA ni inhibiteur de la dégradation de celui-ci (Radulovic et coll, 1995).

En conclusion, son mode d'action est peu connu. De plus, aucune étude de l'efficacité de cette molécule chez le chien n'a été rapportée (Boothe, 1998). Podell (2001) rapporte avoir utilisé avec succès la gabapentine en monothérapie pour traiter l'épilepsie canine et féline.

La posologie conseillée (Podell, 2001) est de 30 à 60 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises. L'intervalle de concentration thérapeutiques est de 4 à 16 µg/mL (Podell, 2001).

D - Effets secondaires, toxicité.

Des vertiges, de la nausée et des vomissements ont été décrits chez quelques patients humains (Boothe, 1998 ; Goa et Sorkin, 1993), mais aucune donnée n'existe en médecine vétérinaire.

E – Interactions médicamenteuses.

Chez l'homme, le faible transport de la gabapentine par les protéines plasmatiques ainsi que son absence d'induction des enzymes hépatiques en font une molécule ayant peu ou pas d'interaction avec d'autres substances (Radulovic et coll, 1995).

X - L'ACIDE VALPROIQUE.

A - Formule, formes pharmaceutiques.

L'acide valproïque (acide n-dipropylacétique) est un acide carboxylique simplement ramifié (McNamara, 1996). Sa formule chimique est la suivante :

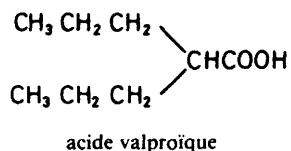


Figure 7 : formule chimique de l'acide valproïque

L'acide valproïque (DépakineND) est disponible sous forme de comprimés correspondant à 500 mg de valproate de sodium.

Il n'y pas d'AMM vétérinaire.

B – Pharmacocinétique.

1 – Absorption.

La biodisponibilité orale est alors de 78 ± 17 % après administration sous forme d'un comprimé et de 89 % après l'administration d'une formulation orale liquide (Frey et Löscher, 1985).

Pour une dose orale de 40 mg/kg, le pic moyen de concentration est de 30 à 75 µg/mL et est obtenu en moyenne en 42 minutes après administration d'un comprimé (Frey et Löscher, 1985).

2 – Distribution.

Le volume de distribution est en moyenne de 0.42 L/kg après administration intraveineuse (Frey et Löscher, 1985).

La fixation aux protéines plasmatiques est de 78.5 % (Frey et Löscher, 1985).

Les concentrations de l'acide valproïque et de ses métabolites dans le système nerveux central sont élevées (Frey et Löscher, 1985).

3 – Biotransformation.

L'acide valproïque est métabolisé par le foie (Boothe, 1998). Il est transformé essentiellement en 2-en-acide valproïque, et en 3-keto-acide valproïque et en faible quantité en 3-hydroxy-acide valproïque (Löscher, 1981).

Ces métabolites ont une activité anticonvulsivante (Boothe, 1998).

4 – Elimination.

Le temps de demi-vie d'élimination varie entre 1.5 et 2.8 heures (Frey et Löscher, 1985).

C – Mode d'action.

L'acide valproïque est efficace pour le contrôle de nombreux types de crise, dont les absences, chez l'homme (Nafe et coll, 1981 ; Boothe, 1998).

Chez le chien, l'efficacité de cette molécule pour contrôler les crises d'épilepsie n'a pas été prouvée (Boothe, 1998).

Il allonge le temps réfractaire à la réactivation des canaux à sodium. Il semble aussi affecter les flux calciques (Boothe, 1998).

D – Effets secondaires, toxicité.

De la sédation ainsi que de l'ataxie peuvent apparaître (Boothe, 1998).

Des réactions ont été décrites chez deux chiens, un présentant une alopecie diffuse et l'autre des vomissements à l'ingestion de la molécule (Nafe et coll, 1981).

De même, l'acide valproïque a une action sur les enzymes hépatiques et est potentiellement hépatotoxique (Boothe, 1998).

Il faut noter que Löscher (1981) ne remarque aucun effet secondaire sur des chiens traités par voie orale avec cette molécule.

3^{ème} PARTIE :

Stratégie thérapeutique.

I – Mise en place du traitement.

A – But du traitement.

Le but du traitement de l'épilepsie est de rendre une vie à peu près normale à l'animal et au propriétaire (Thomas, 2000).

Il vise à diminuer le nombre de crises, la sévérité de chaque crise, et les complications post-ictales (Boothe, 1998 ; Dyer et Shell, 1993a).

Souvent, les facteurs limitants sont les effets secondaires des anticonvulsivants (Thomas, 2000).

B – Quand commencer le traitement ? Préparer le propriétaire.

Un chien ayant présenté une seule crise ou des crises isolées séparées par une longue période n'a, en général, pas besoin de traitement (Thomas, 2000).

D'après Boothe (1998) et Podell (1998), un traitement devra être mis en place si :

- le chien a présenté un status epilepticus
- le chien a fait au moins deux crises en 6 semaines
- le chien a eu 2 crises ou plus en cluster en 8 semaines.

A noter qu'une étude (Heynold et coll, 1997) suggère qu'un chien traité tôt après l'apparition de la première crise est mieux contrôlé au long terme par rapport à un chien ayant eu plusieurs crises avant le début du traitement.

Il faut tenir compte du prix du traitement et de la motivation du propriétaire (Dyer et Shell, 1993a). Il faut prévenir le propriétaire que ce traitement est à vie, avec une administration journalière du médicament. Il faudra des visites régulières pour doser l'anticonvulsivant et évaluer l'état général de l'animal. Il doit être prévenu des effets secondaires de la thérapie et de la variabilité des résultats d'un animal à l'autre (Thomas, 2000 ; Boothe, 1998).

Il doit aussi savoir que l'arrêt brusque de l'anticonvulsivant risque de provoquer une augmentation importante des crises (Thomas, 2000).

Aucun traitement ne peut être mis en place sans la compréhension par le propriétaire de l'importance de la régularité du traitement et des contraintes qu'il implique.

C – Choix du traitement.

Le choix du traitement dépend de son efficacité, de son innocuité, et du prix de revient (Thomas, 2000).

Il est fortement conseillé de commencer par une monothérapie plutôt qu'une polythérapie. En effet, la polythérapie augmente le prix, complique le monitoring thérapeutique, et augmente les risques de toxicité (Thomas, 2000).

1 – Le phénobarbital.

Pour la plupart des auteurs (Podell, 1998 ; Thomas, 2000 ; Boothe, 1998 ; Dyer et Shell, 1993a), le phénobarbital reste la molécule de choix en première intention. Le phénobarbital est en effet relativement peu cher et bien toléré (Podell, 1998).

a – Mise en place du traitement.

La dose d'attaque par voie orale est de 2.5 mg/kg/12 heures (Cauzinille, 1997b) ou de 2 à 3 mg/kg/12 heures (Thomas, 2000).

Le métabolisme du phénobarbital varie beaucoup d'un individu à l'autre (cf pharmacocinétique du phénobarbital). Il faut donc se fier uniquement à la concentration sérique, vérifier qu'elle se trouve dans la fourchette thérapeutique : 20 à 40 µg/ml (Cauzinille, 1997b ; Podell, 1998) ou 20 à 35 µg/mL (Boothe, 1998) ou 15 à 45 µg/mL (Farnbach, 1984b).

La concentration sérique stable n'est atteinte qu'après 5 demi-vies et demie, soit 10 à 15 jours de traitement. La première phénobarbitalémie est donc mesurée après cette période de charge (Cauzinille, 1997b). Il faut prévenir le propriétaire que les crises vont continuer au moins pendant 14 jours (Cauzinille, 1997b). La plupart des auteurs conseillent de faire une mesure de phénobarbitalémie au pic (environ 6 heures après la prise) et au minimum, juste avant la prise suivante (Thomas, 2000 ; Boothe, 1998). Cauzinille (1997b) conseille de la mesurer au moment le plus distant de la dernière prise, soit 1 à 2 heures avant la prise suivante.

Au bout de 14 jours, plusieurs situations se présentent alors :

- les crises d'épilepsie sont contrôlées, mais la phénobarbitalémie est inférieure au minimum de la fourchette thérapeutique (<20 µg/mL). On ne modifie pas la dose (Cauzinille, 1997b).
- les crises d'épilepsie ne sont pas contrôlées et la phénobarbitalémie est inférieure au maximum de la fourchette thérapeutique (<50 µg/mL) (Cauzinille, 1997b). On augmente alors la dose de 25% puis on refait une mesure de concentration après 12 jours ou 2 semaines (Boothe, 1998 ; Cauzinille, 1997b). On augmente ainsi la dose tous les 12 jours jusqu'à obtention d'un contrôle satisfaisant. Chez les chiens pour lesquels le temps de demi-vie est particulièrement court (≤ 36 heures), la prise de la dose journalière en trois prises au lieu de deux peut minimiser les fluctuations de la phénobarbitalémie (Boothe, 1998).
- les crises d'épilepsie sont contrôlées mais les effets secondaires sont importants avec une phénobarbitalémie supérieure au maximum de la fourchette thérapeutique (>50 µg/mL). On diminue la posologie de 25 % et on contrôle (Cauzinille, 1997b).

- les crises d'épilepsie ne sont pas maîtrisées et la phénobarbitalémie est supérieure au maximum de la fourchette thérapeutique. Il faut revoir le choix de la ou des molécules à utiliser (Cauzinille, 1997b).

b – Gestion à long terme.

Le traitement doit être suivi régulièrement : une phénobarbitalémie doit être mesurée tous les 6 mois (Podell, 1998 ; Boothe, 1999a ; Cauzinille, 1997b).

Le phénobarbital a un potentiel hépatotoxique. L'animal doit donc être surveillé. Les signes cliniques de l'hépatotoxicité doivent être recherchés et une surveillance biochimique des paramètres hépatiques doit être réalisée : dosage tous les 6 mois des ALAT, PAL, de la bilirubine et des acides biliaires (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999). L'hépatotoxicité peut être réversible si elle est détectée tôt (Thomas, 2000).

c – Dosage de phénobarbitalémie.

La phénobarbitalémie doit donc être vérifiée lors de la mise en place du traitement puis tous les 6 mois (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999b ; Cauzinille, 1997b).

Le dosage peut se faire sur plasma ou sur sérum (Warner et coll, 1998). Les méthodes utilisables par les laboratoires sont la chromatographie gazeuse (GLC), la chromatographie liquide haute performance (HPLC) ou radio-immunologique (Moyer et Pippenger, 1994)..

La HPLC et la GLC permettent la réalisation de plusieurs analyse en même temps. La radio-immunologie est plus facile et plus rapide à effectuer mais ne permet de faire qu'un dosage à la fois pour le même échantillon : plusieurs manipulations sont nécessaires pour la molécule mère et ses métabolites (Moyer et Pippenger, 1994).

2 – le bromure.

Pour des animaux épileptiques ayant une insuffisance hépatique, le bromure peut être l'anticonvulsivant de premier choix : il est peu toxique, efficace, peu cher (Thomas, 2000 ; Boothe, 1998 ; Trepanier, 1995a) bien qu'il n'y ait aucune étude publiée sur l'efficacité du bromure seul (Trepanier, 1995a ; Cauzinille, 1998b).

Selon Sisson (1997), le bromure pourrait même être la molécule de premier choix dans l'absolu avec environ 80% de chiens épileptiques qui seraient contrôlés d'après son expérience personnelle.

a – Mise en place du traitement.

La dose de maintenance à administrer est de 20 à 100 mg/kg/jour, divisée en deux prises pour limiter les vomissements (Sisson, 1997). Il faut obtenir une concentration sérique se trouvant dans la fourchette 2 – 3 mg/mL (Podell, 2001) ou 0,9 - 3 mg/mL (Trépanier et coll., 1998).

Il faut 2 à 3 semaines de traitement avant que la concentration sérique entre dans la fourchette thérapeutique et 9 semaines au moins avant qu'elle ne se stabilise (Sisson, 1997). Si les crises

doivent être maîtrisées rapidement, il faut donner une dose de charge de 1500 mg/kg, dose totale à administrer sur 5 jours. Le but est d'atteindre presque immédiatement une concentration minimale importante : 2.5 à 3 mg/mL (Cauzinille, 1998b ;Podell, 1998).

Vaughan-Scott et Taylor (1999) conseillent de réaliser les deux premiers dosages de concentration sérique à 30 jours et à 120 jours.

b – gestion à long terme du traitement.

Des dosages réguliers (tous les 6 mois) de la concentration du bromure permet d'ajuster éventuellement la dose, de surveiller la bonne suivie du traitement par le propriétaire et parfois de prévenir l'intoxication (Sisson, 1997).

Il faut demander au propriétaire de donner une alimentation dont la composition en chlore est constante pour éviter des fluctuations de la concentration sérique en bromure (Sisson, 1997).

Une éducation du propriétaire à reconnaître le signes d'intoxication peut aussi aider à intervenir vite (Sisson, 1997).

En rappel, la plupart des chiens montrent des signes d'intoxication pour des concentrations sériques de 3 à 5 mg/mL (Sisson, 1997).

Une insuffisance rénale diminue l'élimination du bromure et la concentration sérique de celui-ci peut alors augmenter fortement. Il faut donc surveiller régulièrement la fonction rénale, aussi bien chez les supposés sains que chez les insuffisants rénaux déclarés (Thomas, 2000).

c – Dosage du bromure sérique.

Une seule méthode, utilisant de l'or chloré, a été validée pour doser la concentration de bromure sérique (Boothe, 1999b). Cette méthode est sujette à des interférences avec d'autres constituants sanguins . La non spécificité de la réaction colorée de l'or bromé contribue à diminuer la sensibilité du test. Une valeur inférieure à 400 µg/mL pourrait être artéfactuelle (Moyer et Pippenger, 1994).

II – Traitement des cas réfractaires.

A – Définition du cas réfractaire.

Certains chiens répondent mal à la thérapie mise en place en premier choix, c'est à dire le plus souvent au phénobarbital.

A noter que Damminet et Dubé (1993) signalent que trois races sont particulièrement difficiles à contrôler et développent facilement des crises multiples (plus de deux par 24 heures) ou en cluster : le Berger Allemand, le St Bernard et le Setter Irlandais.

Avant de conclure à un cas réfractaire, il faut faire attention à plusieurs points :

- Il faut vérifier que le propriétaire donne bien le traitement régulièrement.
- Il faut aussi bien l'interroger sur l'évolution de la maladie de son animal : certains pensent que le traitement est inefficace car les crises ont diminué mais n'ont pas disparu. Il faut donc toujours bien expliquer au propriétaire le but et le principe du traitement et faire une mesure de concentration sérique du phénobarbital (Hass et Fenner, 1989).

Il faudra éventuellement, si le traitement se révèle inefficace, réexaminer l'animal et reconfirmer le diagnostic (Damminet et Dubé, 1993).

B – Stratégie thérapeutique des cas réfractaires.

Environ 30 % des chiens ne sont pas contrôlés avec des concentrations sériques pourtant suffisantes de phénobarbital.

On peut alors utiliser deux stratégies : - changer de principe actif.

- associer un autre principe actif avec le phénobarbital.

1 – changer de molécule.

a - La primidone.

Elle est parfois utilisée lors de cas réfractaires au phénobarbital. En effets, certains auteurs écrivent que quelques cas non contrôlés par le phénobarbital le sont par la primidone (Forrester et coll, 1989).

La fourchette thérapeutique est la même que pour le phénobarbital (Boothe, 1999a).

La substitution peut se faire à un taux de 250 mg de primidone pour 65 mg de phénobarbital (Farnbach, 1984). Ce taux approche les doses recommandées de primidone : 5 à 15 mg/kg toutes les 8 heures. Ceci est suffisant pour maintenir une concentration sérique thérapeutique en phénobarbital (Farnbach, 1984).

La conversion devra être progressive : environ 25 % chaque mois, surtout chez les animaux ayant présenté des crises prolongées ou des clusters (Boothe, 1999a).

xcw

A noter que pour certains auteurs, la primidone est plus hépatotoxique que le phénobarbital (Bunch et coll, 1982). Une surveillance de la fonction hépatique ainsi que la mesure de phénobarbitalémie est conseillée tous les 6 mois (cf le dosage du phénobarbital pour les techniques).

b - Le felbamate.

Cette molécule est très peu toxique, efficace sur les crises généralisées et partielles, ainsi que sur celles réfractaires aux autres anti-convulsivants (Boothe, 1999a).

La dose peut être de 15 mg/kg deux fois par jour (plus faible dose thérapeutique) à 300 mg/kg en deux prises (toutes les 12 heures) ou en 3 prises (toutes les 8 heures) (Boothe, 1999a).

Thomas (2000) conseille de commencer par une dose de 15 mg/kg toutes les 8 heures. Puis, si les crises ne sont pas contrôlées, il augmente la dose de 15 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'elles le soient. Certains animaux doivent recevoir jusqu'à 70 mg/kg toutes les 8 heures pour une bonne maîtrise des crises.

D'après Sisson (1997), une dose comprise entre 15 et 65 mg/kg permet d'obtenir une concentration sérique thérapeutique entre 15 et 100 µg/mL.

Malgré tout, pour d'autres auteurs, aucun monitoring n'est nécessaire car la fourchette thérapeutique n'est pas définie chez le chien et les effets secondaires sont rares (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999a).

L'avantage majeur du felbamate est son absence d'effet sédatif. Ses défauts majeurs sont son prix et la difficulté à s'en procurer (Sisson, 1997).

c - Le clorazépatate et la gabapentine.

Podell (2001) écrit avoir utilisé avec succès le clorazépatate et la gabapentine en monothérapie pour contrôler des crises partielles et généralisées chez le chien.

La gabapentine est administrée à raison de 30 à 60 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises avec un intervalle de concentrations thérapeutiques de 4 à 16 µg/mL (Podell, 2001).

Pour le clorazépatate, les posologies sont de 2 à 4 mg/kg/jour en 2 prises et l'intervalle des concentrations thérapeutique est de 20 à 75 µg/L (Podell, 2001).

d – La phénytoïne.

La posologie conseillée est de 20 à 35 mg/kg toutes les 6 à 8 heures. L'intervalle thérapeutique est de 10 à 20 µg/mL (Chrisman, 1991).

La phénytoïne est peu utilisée en raison de son manque d'efficacité à contrôler les crises convulsives chez le chien car une concentration plasmatique thérapeutique est difficile à maintenir (Boothe, 1995).

2 – Combinaison de molécules.

L'ajout d'un deuxième anticonvulsivant à des chiens réfractaires au phénobarbital peut permettre de contrôler 60 % des cas (Boothe, 1999a).

a - le bromure.

Le bromure est un anticonvulsivant à ajouter de préférence à un traitement au phénobarbital. Il est pratique à utiliser (une prise par jour aux faibles doses), présente peu de risques d'interactions médicamenteuses, et les risques d'hépatotoxicité sont diminués (Boothe, 1999a).

La concentration sérique thérapeutique du bromure en association avec le phénobarbital est de 1 à 2 mg/mL (Podell, 1998).

Une dose de charge est souvent nécessaire, en particulier pour les animaux montrant des signes d'atteinte hépatique ou lorsque les crises sont trop fréquentes, en début de traitement, pour essayer d'avoir rapidement des concentrations se trouvant dans la fourchette thérapeutique (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999a ; Cauzinille, 1998b). Avec la dose de maintenance, ces concentrations sont obtenues 2 à 3 mois après le début du traitement.

La dose de charge, 400 à 600 mg/kg, peut être administrée en une seule fois, mais il est recommandé de la diviser en 5 doses journalières pour éviter les vomissements par irritations gastriques (ne pas oublier d'ajouter alors la dose de maintenance journalière à la dose de charge) (Boothe, 1999a ; Cauzinille, 1998b). Il faut 450 mg/kg pour atteindre 1 mg/mL (le minimum) et 600 mg/kg pour 1.5 mg/mL (Boothe, 1999a).

La concentration sérique sera mesurée aussitôt après la charge : 2 ou 3 jours après (Cauzinille, 1998b, Boothe, 1999a). Si la concentration souhaitée n'est pas obtenue, à savoir 1,5 mg/mL minimum, une nouvelle charge plus faible, est administrée. Pour augmenter cette concentration de 0.5 mg/mL, une dose totale de 250 mg/kg sera donnée en plus de la dose de maintenance (Cauzinille, 1998b).

Après la dose de charge, on passe directement à la dose de maintenance : 20 à 30 mg/kg/jour (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999a ; Cauzinille, 1998b).

Des variations individuelles peuvent faire varier la concentration sérique obtenue juste après la charge pendant les 3 à 4 premières semaines. Il est donc recommandé de mesurer la concentration au bout d'un mois. La dose de maintenance sera alors modifiée si besoin (Boothe, 1999a ; Cauzinille, 1998b).

Le mesure sera renouvelée 4 mois après le début de la dose de maintenance puis tous les 6 mois (Thomas, 2000).

A noter que chez certains cas avec des crises particulièrement sévères, une concentration sérique de 1.5 mg/mL peut être insuffisante, 3 mg/mL peuvent être alors nécessaires.

Lorsque la concentration sérique du bromure est stabilisée aux environ de 1.5 mg/mL et que les crises sont contrôlées, le phénobarbital peut être graduellement diminué si les effets secondaires sont trop importants ou si l'animal souffre d'insuffisance hépatique, (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999a ; Cauzinille, 1998b) : 25 % tous les mois pour que la phénobarbitalémie s'équilibre (Boothe, 1999).

Le phénobarbital peut être totalement arrêté dans 20% des cas (Thomas, 2000). Le plus

souvent, on peut diminuer la dose de phénobarbital jusqu'à atteindre une phénobarbitalémie de 20 µg/mL (Boothe, 1999a ;Cauzinille, 1998b).

b – Le felbamate.

Le felbamate peut être utilisé en association avec le phénobarbital (Boothe, 1999a). On peut commencer par une dose de 15 mg/kg en deux prises (toutes les 12 heures). Si les crises ne sont pas contrôlées avec la dose de départ, la dose pourra être augmentée progressivement de 15 mg/kg. On peut aussi être obligé de passer à trois prises par jours. La phénobarbitalémie devra être surveillée lors de l'augmentation des doses de felbamate pour chercher d'éventuelles interactions médicamenteuses (Boothe, 1999a).

Podell (1998) propose une autre utilisation du felbamate. Le felbamate est efficace sur des cas réfractaires à l'association phénobarbital-bromure. Son but est de remplacer le phénobarbital par le felbamate en maintenant la concentration du bromure à environ 0.3 mg/mL. Il recommande de commencer par une dose de 20 mg/kg trois fois par jour (toutes les 8 heures). La fonction hépatique devra être surveillée, en particulier si on atteint des doses totales de 3000 mg/jour.

c – Les benzodiazépines.

Le clorazébate peut être utilisé en association avec le phénobarbital (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999a). Les doses initiales sont de 1 à 2 mg/kg toutes les 12 heures ou toutes les 8 heures si nécessaire (Boothe, 1999a).

Le clorazébate peut être difficile d'utilisation pour plusieurs raisons. Son temps de demi-vie est inférieur à 12 heures et une dose oubliée peut immédiatement provoquer l'apparition de crises. De plus, des interactions importantes existent entre le phénobarbital et le clorazébate. Les concentrations sériques sont alors difficiles à maîtriser. (Boothe, 1999a).

Le clonazépam ainsi que le diazépam sont à éviter dans des traitements à long terme car des tolérances s'installent rapidement (Thomas, 2000 ; Boothe, 1999a).

d - La primidone.

L'association phénobarbital-primidone est à éviter car elle a un fort potentiel hépatotoxique.

e – L'acide valproïque.

L'acide valproïque est parfois utilisé en polythérapie mais son efficacité n'a pas été prouvée (Thomas, 2000 ; Boothe, 1998). Chez l'homme, c'est le médicament de choix pour les crises myocloniques (McNamara, 1996).

La posologie recommandée est de 10 à 60 mg/kg trois fois par jour. L'intervalle des concentrations thérapeutiques est de 50 à 100 µg/mL (Dyer et Shell, 1993a).

III – gestion des status epilepticus.

A – Une situation d'urgence.

Lors d'un status epilepticus, l'activité cérébrale importante induit une décharge de catécholamines à l'origine d'une hyperglycémie, d'une hypertension systémique, d'une tachycardie associée à un mauvais rendement cardiaque, d'arythmies d'origine ischémique et d'un oedème pulmonaire (Cauzinille, 1998a). L'hyperthermie et la forte activité musculaire entraînent une rhabdomyolyse, une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë (Cauzinille, 1998a).

On a une augmentation de la pression intra-crânienne (Dyer et Shell, 1993b).

Le tissu cérébral se retrouve dans une situation d'hypoxie, de déficit énergétique, et ce, dans un état d'activité intense qui crée ou aggrave de façon irréversible toute lésion structurale. Des lésions apparaissent après 30 min de status epilepticus (Cauzinille, 1998a).

Il faut donc agir rapidement, c'est une urgence médicale (Bateman et Parent, 1999 ; Cauzinille, 1998a ; Dyer et Shell, 1993b). La prise en charge efficace du malade dès les premières manifestations est le plus souvent couronnée de succès (Cauzinille, 1998a).

Dans l'étude de Bateman et Parent (1999), sur 194 cas de status epilepticus ou de crises en cluster, 2.1% sont mort et 23.2% ont été euthanasiés.

B – Arrêter les convulsions.

Le diazépam est le médicament de premier choix en cas de status epilepticus (Boothe, 1998).

La voie la plus efficace est la voie intraveineuse (Boothe, 1998 ; Cauzinille, 1998a) mais la voie intrarectale est une alternative (Cauzinille, 1998a ; Papich et Alcorn, 1995) ainsi que la voie intranasale (Platt et coll, 2000). Les deux dernières voies sont en particulier intéressantes pour la gestion de la crise par le propriétaire (Cauzinille, 1998a ; Podell, 1995) et cela peut permettre de calmer l'animal le temps de poser une voie veineuse (Cauzinille, 1998a).

La dose recommandée est de 0.5 à 1 mg/kg par voie intraveineuse (Cauzinille, 1998a ; Boothe, 1998 ; Dyer et Shell, 1993a). La dose totale est administrée lentement au rythme de 5 à 10 mg sur 30 secondes car le solvant (propylène glycol) entraîne des effets cardiovasculaires néfastes (Cauzinille, 1998a). La dose nécessaire peut parfois aller jusqu'à 2 à 5 mg/kg (Cauzinille, 1998a).

Par voie intrarectale, la dose initiale sera de 2 mg/kg (Cauzinille, 1998a ; Papich et Alcorn, 1995).

En raison d'un temps de demi-vie court, l'administration peut être renouvelée 1 ou 2 fois pendant les 2 premières heures (Boothe, 1998).

D'après Cauzinille (1998a), le midazolam aurait une activité plus rapide et plus efficace et une marge de sécurité plus grande. Il préconise une dose de charge de 0.1 à 0.2mg/kg . Le midazolam est plus cher que le diazépam.

C – Eviter l'apparition de nouvelles crises.

Si l'animal est déjà sous phénobarbital, une administration de 5 mg/kg est recommandée (en attendant d'avoir la phénobarbitalémie) dans le but de prendre le relais du diazépam (Cauzinille, 1998a). Si l'animal n'a jamais reçu de traitement au phénobarbital, une dose de charge de 18 mg/kg avec un maximum de 100 mg/min est administrée par voie intraveineuse pour obtenir rapidement une concentration thérapeutique efficace (Cauzinille, 1998a). On peut donner entre 12 et 24 mg/kg par voie intraveineuse en administrant 3 mg/kg/15 minutes (Boothe, 1998). Il faut environ 20 minutes après une administration intraveineuse pour que le phénobarbital traverse la barrière hémato-méningée (Dyer et Shell, 1993b).

Les doses suivantes sont soit la même dose que celle administrée en traitement à long terme avant la crise, soit, si le traitement débute, 2.5 mg/kg/12 heures (Cauzinille, 1998a).

Si l'animal recevait déjà du phénobarbital et que la phénobarbitalémie est dans les valeurs supérieures de la fourchette thérapeutique, du bromure doit être ajouté. Une dose de charge est administrée (cf 3^{ième} partie.II.B.2.a) avant de passer à la dose de maintenance (Cauzinille, 1998a).

Si les crises reprennent une nouvelle injection de diazépam peut être effectuée (Cauzinille, 1998a). Si cela ne suffit pas, l'animal peut être mis sous perfusion complétée en diazépam à 0.5 mg/kg/heure dans un soluté de glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0.9 % (éviter le Ringer : risques de précipitation) (Cauzinille, 1998a ; Boothe, 1998). Si l'animal ne présente pas de nouvelles crises, la dose peut être diminuée de 50 % toutes les 6 heures (Cauzinille, 1998).

A noter que le diazépam ne doit pas être conservé dans un récipient en plastique car il s'adsorbe sur la surface (Cauzinille, 1998a ; Dyer et Shell, 1993b).

Si les crises ne sont toujours pas contrôlées, une anesthésie générale est réalisée (Cauzinille, 1998a ; Dyer et Parent, 1993b) et l'animal doit recevoir une dose de 2 à 10 mg/kg de pentobarbital par voie intraveineuse lente. La dose est augmentée jusqu'à obtention d'une sédation profonde (Cauzinille, 1998a).

L'anesthésie fixe est ainsi maintenue un minimum de 4 à 6 heures par de nouveaux bolus ou une perfusion lente de 0.5 mg/kg/heure. Si les crises réapparaissent après 6 heures, l'anesthésie est reconduite pour 6 heures jusqu'à arrêt des convulsions (Cauzinille, 1998a).

La dépression cardio-respiratoire est à surveiller (Cauzinille, 1998a ; Dyer et Parent, 1993b).

Si les crises ne réapparaissent pas au réveil, seuls les soins et le traitement avec le phénobarbital avec ou sans l'administration concomitante de bromure sont continués (Cauzinille, 1998a).

D – Soins complémentaires.

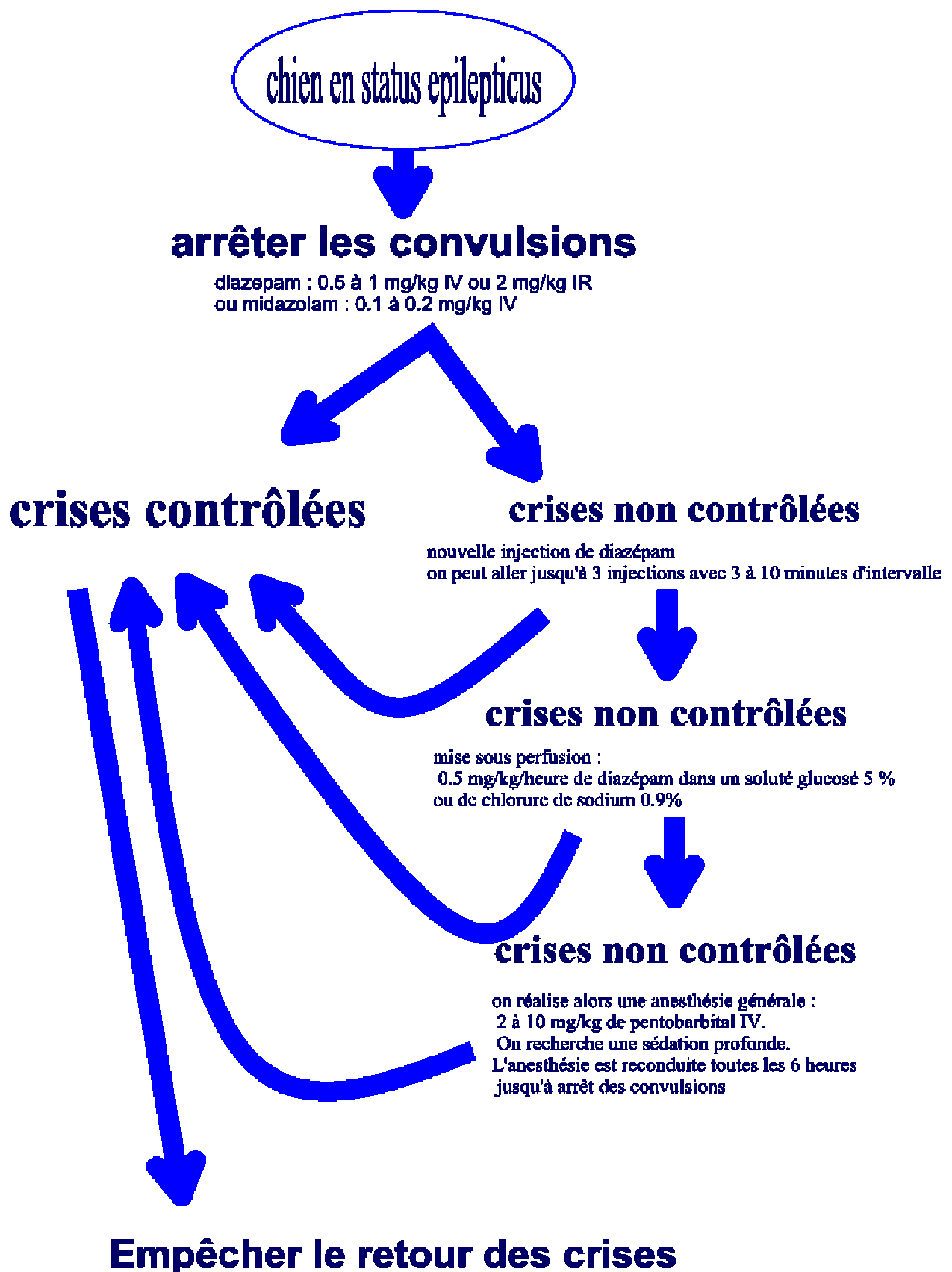
L'hypoxie est une cause de lésions irréversibles sur le cerveau. Il faut donc surveiller la fonction respiratoire. En cas de sédation légère, une sonde peut être posée (à l'appréciation du praticien) et en cas de sédation profonde, l'animal est intubé obligatoirement et ventilé (Cauzinille, 1998a).

En cas d'hypoglycémie, il est conseillé d'injecté un soluté glucosé hypertonique à raison de 0.5g/kg en intraveineuse sur 15 minutes. La thiamine (Vitamine B1, essentielle à l'utilisation du glucose par les cellules nerveuses) est administrée à une dose de 25 à 50 mg en intramusculaire ou dans la perfusion (Cauzinille, 1998a).

La méthyl- prednisolone à 30 mg/kg en bolus puis en perfusion à 5.4 mg/kg/heure est utilisée pour lutter contre les radicaux oxygénés. La dexaméthasone est administrée toutes les 24 heures à 0.2 mg/kg pour lutter contre les oedèmes (Cauzinille, 1998a).

En cas d'hyperthermie ($> 39.5^{\circ}$), l'animal doit être refroidi (douche, mouiller les coussinets à l'alcool) (Cauzinille, 1998a).

schéma 1 : protocole en cas de statut epilepticus



phénobarbital : animal déjà sous traitement 5 mg/kg IV

animal sans traitement : 18 mg/kg IV lentement

bromure : pour un animal ayant déjà une forte phénobarbitalémie, commencer par une dose de charge puis des doses quotidiennes.

Tableau 5 : mode d'utilisation des antiépileptiques

Molécules antiépileptiques	Utilisation	Dose	Intervalle de concentrations thérapeutiques
Phénobarbital	Monothérapie ou Polythérapie	5 mg/kg/jour en deux prises	20 à 40 µg/mL
Primidone	Monothérapie	5 à 15 mg/kg/jour en trois prises	20 à 40 µg/mL de phénobarbital
Bromure	Monothérapie ou polythérapie	Monothérapie : 20 à 100 mg/kg/jour en une ou deux prises Polythérapie : 20 à 30 mg/kg/jour en une ou deux prises	Monothérapie : 2,5 à 3 mg/mL Polythérapie : 1 à 2 mg/mL.
diazépam	Status epilepticus	0.5 à 1 mg/kg, parfois jusqu'à 2 à 5 en intraveineuse. 2 mg/kg en intrarectal	
Clorazébate	Monothérapie	2 à 4 mg/kg/jour en deux prises.	20 à 75 ng/mL
Felbamate	Monothérapie ou polythérapie	Monothérapie : 30 à 300 mg/kg/jour en deux prises Polythérapie : 15 mg/kg/jour avec le phénobarbital ou 20 mg/kg/jour en association avec le bromure	Inutile de doser
Gabapentine	Monothérapie	30 à 60 mg/kg/jour en deux ou trois prises	4 à 16 µg/mL
Acide valproïque	Polythérapie	10 à 60 mg/kg trois fois par jour	50 à 100 µg/mL

CONCLUSION.

Malgré la sortie en médecine humaine de nouvelles molécules anticonvulsivantes (Leppik, 1994), les traitements chez le chien, bien que s'affinant, n'ont que peu changé depuis plusieurs années. Un des plus vieux médicaments anticonvulsivants, le phénobarbital, reste la molécule à utiliser en premier choix (Thomas, 2000, Podell, 2001, Boothe, 1998, Cauzinille, 1997b). La molécule à ajouter en cas d'échec est le bromure (Cauzinille, 1998b, Thomas, 2000, Boothe, 1999).

Si ces traitements permettent le contrôle dans environ 90 à 95 % des cas, les autres restent réfractaires (Boothe, 1999). Ces animaux finissent souvent par être euthanasiés.

De nouvelles molécules commencent à être utilisées chez le chien : gabapentine, felbamate (Podell, 2001). Les résultats obtenus sont très variables. Par exemple pour la gabapentine, Podell (2001) affirme avoir obtenu de très bon résultats en l'utilisant en monothérapie tandis que Thomas (2000) écrit que cette molécule est intéressante seulement dans quelques cas. Boothe (1998) note que même en l'utilisant en association avec le phénobarbital en extrapolant à partir des posologies humaines, la gabapentine ne semble pas être efficace pour contrôler l'épilepsie canine.

Des essais cliniques sur l'efficacité, les posologies et la toxicité doivent être effectués (Podell, 2001, Boothe, 1998, Thomas, 2000) mais le coût de revient empêche en général leur réalisation.

Pourtant, l'utilisation de ces nouvelles molécules, bien que coûteuses, serait peut être la solution pour les cas récalcitrants aux traitements classiques.

Il y a donc, chez le chien, beaucoup d'études à réaliser, essentiellement sur de nouvelles molécules pour pouvoir affiner et mieux adapter le traitement au malade, améliorant ainsi les résultats et le pronostic qui est souvent encore insatisfaisant.

ABREVIATIONS.

T4 : thyroxine

TSH : thyroid-stimulating hormone

PAL : Phosphases alcalines

ALAT : Alanines transaminases

GGT :Gamma glutamyltransferases

PEMA : Phenyléthylmanolamide

GABA : Acide gamma amino butirique.

AMM : autorisation de mise sur le marché

BIBLIOGRAPHIE.

ADUSUMALLI, V. E., YANG, J. T., WONG, K. K.
Felbamate pharmacokinetics in the rat, rabbit, and dog.
Drug Metab Dispos, 1991, **19**, 1116-1125.

ADUSUMALLI, V. E., GILCHRIST, J. R., WICHMANN, J.K.
Pharmacokinetics of felbamate in pediatric and adult Beagle dogs.
Epilepsia, 1992, **33**, 955-960.

AL-TAHAN, F. O., LOSCHER, W., FREY, H. H.
Pharmacokinetics of clonazepam in the dog.
Arch Int Pharmacodyn Ther, 1984, **268**, 180-193.

BATEMAN, S. W., PARENT, J. M.
Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizure :
156 cases (1990-1995).
J Am Vet Med Assoc, 1999, **215**, 1463-1468.

BERENDT, M., GRAM, L.
Classification of epilepsy in dogs : reappraisal of terminology.
In PROC. 16th ACVIM FORUM, San Diego, CA, 1998, 335-336.

BOOTHE, D.M
Anticonvulsant drugs and analeptic agents.
In : ADAMS, H. R.
Veterinary pharmacology and therapeutics, 7ième édition
Ames, Iowa University Press, 1995, 372-394.

BOOTHE, D.M.
Anticonvulsant therapy in small animals.
Clin North Am Small Anim Pract, 1998, **28**, 411-448.

BOOTHE, D.M.
Anticonvulsant clinical pharmacology : improving management of refractory seizures.
In PROC. 17th ACVIM, Chicago, IL, 1999a, 319-321.

BOOTHE, D.M.
Therapeutic drug monitoring.
In : WILLARD, M. D., TVEDTEN, H., TURNWALD, G. H.
Small animal clinical diagnostic by laboratory methods, 3ième édition,
Philadelphia, W. B. SAUNDER company, 1999b, 348-370.

BOWERS, G. N., ONOROSKI, M.
Hyperchloremia and the incidence of bromism in 1990.
Clin Chem, 1990, **36**, 1399-1403.

- BUNCH, S. E., CASTLEMAN, W. L., HORNBUCKLE, W. E.
Hepatic cirrhosis associated with long-term anticonvulsivant drug therapy in dogs.
J Am Vet Med Assoc, 1982, **181**, 357-362.
- BUNCH, S. E., BALDWIN, B. H., HORNBUCKLE, W. E.
Compromised hepatic functin in dogs treated with anticonvulsivant drugs.
J Am Vet Med Assoc, 1984, **184**, 444-448.
- BUNCH, S. E., CASTLEMAN, W. L., BALDWIN, B. H.
Effects of long-term primidone and phenytoin administration on canine hepatic function and morphology.
Am J Vet Res, 1985, **46**, 105-115.
- BUNCH, S. E., CONWAY, M. B., CENTER, S. A.
Toxic hepatopathy and intrahepatic cholestasis associated with phenytoin administration in combination with other anticonvulsivant drugs in three dogs.
J Am Vet Med Assoc, 1987, **190**, 194-198.
- CAMPBELL, C. L.
Primidone intoxication associated with concurrent use of chloramphenicol.
J Am Vet Med Assoc, 1983, **182**, 992-993.
- CAUZINILLE, L.
Les manifestations épileptiformes : un signe clinique non spécifique.
Prat Méd Chir Anim Comp, 1997a, **32**, 491-495.
- CAUZINILLE, L.
Modalité d'utilisation du phénobarbital dans le traitement de l'épilepsie essentielle du chien.
Prat Méd Chir Anim Comp, 1997b, **32**, 497-501.
- CAUZINILLE, L.
Crises épileptiformes subintrantes et status epilepticus.
Prat Méd Chir Anim Comp, 1998a, **33**, 294-295.
- CAUZINILLE, L.
Modalité d'utilisation du bromure dans le traitement de l'épilepsie.
Prat Méd Chir Anim Comp, 1998b, **33**, 85-88.
- CAVAZOS, J. E.
Pathogenesis of epilepsy.
In PROC. 19th ACVIM, DENVER,CO, 2001, 423-426.
- CHRISMAN, C. L.
Seizures.
In : CHRISMAN, C. L.
Problems in small animal neurology. Second edition.
Philadelphia, Lea & Febiger, 1991, 177-205.

CUNNINGHAM, J. G., HAIDUKEWYCH, D., JENSEN, H. A.
Therapeutic serum concentrations of primidone and its metabolites, phenobarbital and phenylethylmalonamide in epileptic dogs.
J Am Vet Med Assoc, 1983, **182**, 1091-1094.

DAMINE, S., DUBE, P.-G.
Epilepsie : traitement des cas récalcitrants.
Méd Vet Québec, 1993, **23**, 137-138.

DAYRELL-HART, B., STEINBERG, S. A., VANWINKLE, T. J.
Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs (1985-1989).
J Am Vet Med Assoc, 1991, **199**, 1060-1066.

DEWEY, C. W., DUCOTE, J. M., COATES, J. R.
Intrarectally administered potassium bromide loading in normal dogs.
J Vet Intern Med, 1999, **13**, 238.

DYER, K. R., SHELL, L. G.
Anticonvulsivant therapy : a practical guide to medical management of epilepsy in pets.
Vet Med, 1993a, juillet, 647-653.

DYER, K. R., SHELL, L. G.
Managing patients with status epilepticus.
Vet Med, 1993b, juillet, 654-659.

FARNBACH, G. C.
Efficacy of primidone in dogs with seizures unresponsive to phenobarbital.
J Am Vet Med Assoc, 1984a, **185**, 867-868.

FARNBACH, G. C.
Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy.
J Am Vet Med Assoc, 1984b, **184**, 1117-1120.

FORRESTER, S. D., BOOTHE, D. M., TROY, G. C.
Current concepts in the management of canine epilepsy.
Comp Contin Educ Pract Vet, 1989, **11**, 811-820.

FORRESTER, S. D., BROWN, S. A., LEES, G. E.
Disposition of clorazepate in dogs after single- and multiple- dose oral administration.
Am J Vet Res, 1990, **51**, 2001-2005.

FORRESTER, S. D., WILCKE, J. R., JACOBSON, J. D.
Effects of a 44-day administration of phenobarbital on disposition of clorazepate in dogs.
Am J Vet Res, 1993, **54**, 1136-1138.

FREY, H.H., LOSCHER, W.
Clinical pharmacokinetics of phenytoin in the dog : a reevaluation.
Am J Vet Res, 1980, **41**, 1635-1638.

- FREY, H.H., PHILIPPIN, H.-P., SCHEULER, D.
Development of tolerance to the anticonvulsant effect of diazepam in dogs.
Eur J Pharmacol, 1984, **104**, 27-38.
- FREY, H.H., LOSCHER, W.
Pharmacokinetics of anti-epileptic drugs in the dog : a review.
J Vet Pharmacol Therap, 1985, **8**, 219-233.
- GASKILL, C. L., CRIBB, A. E.
Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs.
Can Vet J, 2000, **41**, 555-558.
- GASKILL, C. L., BURTON, S. A., GELENS, H. C. J.
Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year.
J Vet Pharmacol Therap, 2000, **23**, 243-249.
- GIEGER, T. L., HOSGOOD, G., TABOADA, J.
Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration.
J Vet Intern Med, 2000, **14**, 277-281.
- GOA, K. L., SORKIN, E. M.
Gabapentin : a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy.
Drugs, 1993, **46**, 409-427.
- HANDKARD, R., GALLINARI, C., BELMIN, J.
Le brome : une cause peu commune d'hyperchlorémie.
Presse Méd, 1992, **21**, 1127.
- HASS, J. A., FENNER, W. R.
Epilepsy resistant to anticonvulsant therapy.
Probl Vet Med, 1989, **1**, 596-605.
- HENRICKS, P. M.
Dermatitis associated with the use of primidone in a dog.
J Am Vet Med Assoc, 1987, **191**, 237-238.
- HEYNOLD, Y., FAISSLER, D., STEFFEN, F.
Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers : a long-term study.
J Small Anim Pract, 1997, **38**, 7-14.
- JACOBS, G., CALVERT, C., KAUFMAN, A.
Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants.
J Am Vet Med Assoc, 1998, **212**, 681-684.

- JAGGY, A., BERNARDINI, M.
Idiopathic epilepsy in 125 dogs : a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings.
J Small Anim Pract, 1998, **39**, 23-29.
- KATHMANN, I., JAGGY, A., BUSATO, A.
Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog.
J Small Anim Pract, 1999, **40**, 319-325.
- KEITH, D. A., GUNDBERG, C. M., JAPOUR, A.
Vitamin K-dependent proteins and anticonvulsant medication.
Clin Pharmacol Ther, 1983, **34**, 529-532.
- LEPPIK, I. L.
Antiepileptic drugs in development : prospects for the near future.
Epilepsia, 1994, **35**, 29-40.
- LOSCHER, W.
Plasma levels of valproic acid and its metabolites during continued treatment in dogs
J Vet Pharmacol Therap, 1981, **4**, 111-119.
- LOSCHER, W., FREY, H. –H.
Pharmacokinetics of diazepam in the dog.
Arch Int Pharmacodyn Ther, 1981, **254**, 180-195.
- LOSCHER, W.
A comparative study of the protein binding of anticonvulsant drugs in serum of dog and man.
J Vet Pharmacol Therap, 1985, **8**, 219-233.
- MACKAY, B., MITCHELL, G.
Spurious hyperchloraemia and negative anion gap in a dog with bromide toxicity.
Aust Vet Practit, 1998, **28**, 50-52.
- McGEE, J. H., ERIKSON, D. J., GALBREATH, C.
Acute, subchronic, and chronic toxicity studies with felbamate, 2-phenyl-1,3-propanediol dicarbamate.
Toxicol Sci, 1998, **45**, 225-232.
- McNAMARA, J. O.
Les antiépileptiques.
In : GODMAN, GILMAN
Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, 9^{ième} édition,
Londre, McGraw-Hill international, 1996, 465-491.
- MEALEY, K.L., BOOTHE, D.M.
Bioavailability of benzodiazepines following rectal administration of diazepam in dogs.
J Vet Pharmacol Therap, 1995, **18**, 72-74.

- MOYER, T. P., PIPPENGER, C. E.
Therapeutic drug monitoring
In : BURTIS, C. ASHWOOD, M. D.
Textbook of clinical chemistry, 2ième édition,
Philadelphia, W. B. SAUNDERS COMPANY, 1994, 1094-1154
- MULLER, P. B, TABOADA, J. , HOSGOOD, G.
Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs.
J Vet Intern Med, 2000, **14**, 165-171.
- NAFE, L. A., PARKER, A., KAY, W. J.
Sodium valproate : a preliminary clinical trial in epileptic dogs.
J Am Anim Hosp Assoc, 1981, **17**, 131-133.
- NICHOLS, E. S., TREPANIER, L. A., LINN, K.
Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog.
J Am Vet Med Assoc, 1996, **208**, 231-233.
- OLIVER, J. E.
Seizure disorders in companion animals.
Comp Contin Educ Pract Vet, 1980, **2**, 77-85.
- PAPICH, M.G., ALCORN, J.
Absorption of diazepam after its rectal administration in dogs.
Am J Vet Res, 1995, **56**, 1629-1636.
- PARENT, J. M.
Clinical management of canine seizures.
Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1988, **18**, 605-622.
- PEDERSOLI, W. M.
Serum bromide concentrations during and after halothane anesthesia in dogs.
Am J Vet Res, 1980, **41**, 77-80.
- PEDERSOLI, W. M., WIKE, J. S., RAVIS, W. R.
Pharmacokinetic of single doses of phenobarbital given intravenously and orally to dogs.
Am J Vet Res, 1987, **48**, 679-683.
- PLATT, S.R., RANDELL, S.C., SCOTT, K.C.
Comparison of plasma benzodiazepine concentrations following intranasal and intravenous administration of diazepam to dogs.
Am J Vet Res, 2000, **61**, 651-654.
- PODELL, M., FENNER, W. R.
Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy.
J Vet Int Med, 1993, **7**, 318-327.
- PODELL, M., FENNER, W. R.
Use of bromide as an antiepileptic drug in dogs.
Comp Contin Educ Pract Vet, 1994, , 767-773.

- PODELL, M.
The use of diazepam per rectum at home for the acute management of cluster seizures in dogs.
J Vet Intern Med, 1995, **9**, 68-74.
- PODELL, M., FENNER, W. R., POWERS, J. D.
Seizure classification in dogs from nonreferral-based population.
J Am Vet Med Assoc, 1995, **206**, 1721-1728.
- PODELL, M.
Seizures in dogs.
Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1996, **26**, 779-809.
- PODELL, M.
Antiepileptic drug therapy.
Clin North Am Small Anim Pract, 1998, **13**, 185-192.
- PODELL, M.
Strategies of antiepileptic drug therapy.
In PROC. 19th ACVIM, DENVER, CO, 2001, 430-432.
- RADULOVIC, L. L., TURCK, D., VON HODENBERG, A.
Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys.
Drug Metab Dispos, 1995, **23**, 441-448.
- RAVIS, W. R., NACHREINER, R. F., PEDERSOLI, W. M.
Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after oral administration.
Am J Vet Res, 1984, **45**, 1283-1286.
- RAVIS, W. R., PEDERSOLI, W. M., WIKE, J. S.
Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses.
Am J Vet Res, 1989, **50**, 1343-1347.
- RIVA, R., ALBANI, F., CONTIN M.
Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs.
Clin Pharmacol, 1996, **31**, 470-493.
- SANDERS, J. E., YEARY, R. A., FENNER, W. R.
Interaction of Phenytoin with Chloramphenicol or Pentobarbital in the dog.
J Am Vet Med Assoc, 1979, **175**, 177-180.
- SCHWARTZ-PORSCHKE, D., LOSCHER, W., FREY, H. –H.
Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy : a comparison.
J vet Pharmacol Therap, 1985, **8**, 113-119.
- SHAW, N., TREPANIER, L. A., GARLAND, S.
High dietary chloride content associated with loss of therapeutic serum bromide concentrations in an epileptic dog.
J Am Vet Med Assoc, 1996, **208**, 234-236.

SHELL, L. G.

Understanding the fundamentals of seizures.

Vet Med, 1993, **88**, 622-628.

SISSON, A.

Current experience with anticonvulsivants in dogs and cats.

In PROC. 15th ACVIM FORUM, Lake Buena Vista, FL, 1997, 596-598.

SKERRIT, G.

Canine epilepsy.

In practice, 1988, 27-29.

THOMAS, B. W.

Idiopathic epilepsy in dogs.

Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2000, **30**, 183-206.

TREPANIER, L. A.

Pharmacokinetics and clinical use of bromide.

In PROC. 11th ACVIM FORUM, Washington, DC, 1993, 878-880.

TREPANIER, L. A.

Use of bromide as an anticonvulsivant for dogs with epilepsy.

J Am Vet Med Assoc, 1995, **207**, 163-166.

TREPANIER, L. A., BABISH, J. G.

Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs.

Res Vet Sci, 1995a, **58**, 252-255.

TREPANIER, L. A., BABISH, J. G.

Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses.

Res Vet Sci, 1995b, **58**, 248-251.

TREPANIER, L. A., VAN SCHOICK, A., SCHWARK, W. S.

Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsivants : 122 cases (1992-1996).

J Am Vet Med Assoc, 1998, **213**, 1449-1453.

TWYMAN, R. E., ROGERS, C. J., MACDONALD, R. L.

Differential regulation of γ -aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital.

Ann Neurol, 1989, **25**, 213-220.

VAUGHAN-SCOTT, T., TAYLOR, J. H.

Drug choice and therapeutic monitoring in the management of canine primary epilepsy.

J S Afr Vet Assoc, 1999, **70**, 172-176.

VOLLMER, K. -O., VON HODENBERG, A., KOLLE, E. U.

Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man.

Arzneimittelforschung, 1986, **36**, 830-839.

- WAGNER, S.O., SAMS, R.A., PODELL, M.
Chronic phenobarbital therapy reduces plasma benzodiazepine concentrations after intravenous and rectal administration of diazepam in the dog.
J Vet Pharmacol Therap, 1998, **21**, 335-341.
- WANER, T., NYSKA, A.
Gingival hyperplasia in Dogs.
Comp Contin Educ Pract Vet, 1991, **13**, 1207-1212.
- WARNER, A., PRIVITERA, M., BATES, D.
Standards of laboratory practice : antiepileptic drug monitoring.
Clin Chem, 1998, **44**, 1085-1095.
- YANG, J. T., ADUSUMALLI, V. E., WONG, K. K.
Felbamate metabolism in the rat, rabbit, and dog.
Drug Metab Dispos, 1991, **19**, 1126-1134.
- YANG, J. T., MORRIS, M., WONG, K. K.
Felbamate metabolism in pediatric and adult beagle dogs.
Drug Metab Dispos, 1992, **20**, 84-88.
- YEARY, R. A.
Serum concentrations of primidone and its metabolites, phenylethylmalonamide and phenobarbital, in the dog.
Am J Vet Res, 1980, **41**, 1943-1945.
- YOHN, S. E., WALLACE, B. M., SHARP, P. E.
Bromide toxicosis (bromism) in a dog treated with potassium bromide for refractory seizures.
J Am Vet Med Assoc, 1992, **201**, 468-470.

SOMMAIRE.

Gwenola Rose Eléonore BIEDER	1
Directeur de thèse : M. le professeur Hervé LEFEBVRE	1
JURY	1
PLAN	5
1 ^{ère} PARTIE	7
Rappels : l'épilepsie.....	7
I - Définition, terminologie, classification.....	7
A - Définition, terminologie, classification	7
1- Définition	7
B - Classification clinique.	7
C - Déroulement typique d'une crise d'épilepsie.	9
II – Epidémiologie.	9
III - Pathogénie, étiologie, conséquences.	11
A - Etiologie.	11
1 - L'épilepsie primaire.	11
2 - L'épilepsie secondaire	11
A – pathogénie.....	11
B – Conséquences des crises.	11
2 ^{ème} PARTIE : Revue des antiépileptiques.	13
I-LE PHENOBARBITAL	13
A – Formule, formes pharmaceutiques.....	13
B – Pharmacocinétique.....	14
1 – Absorption.	14
2 – Distribution.....	14
3 – Biotransformation.....	14
4 – Elimination.	14
C – Mécanisme d'action.	15
D – Effets secondaires, toxicité.....	16
1 – Effet sur le foie.	16
a – Action sur les concentrations plasmatiques de marqueurs enzymatiques hépatiques et sur l'histologie du foie.....	16
b – Toxicité hépatique.	17
2 – Action du phénobarbital sur l'axe thyroïdien.	17
3 – Modifications du comportement.....	17
4– Effets indésirables rares.....	18
E – Interactions médicamenteuses.....	18
1 – Augmentation de l'élimination d'autres médicaments.	18
2 – augmentation de la concentration plasmatique du phénobarbital.....	18
3- Diminution de la concentration plasmatique du phénobarbital.....	18
II -LA PRIMIDONE.....	19
A – Formule, les formes pharmaceutiques.....	19
B – Pharmacocinétique.....	19
1 – Absorption.	19
2 – Distribution.....	19
3 – Biotransformation.....	20
4 – Elimination.	20
C – Mécanisme d'action.....	20

D – Effets secondaire, toxicité.....	21
1 – Effet sur le foie.	21
a – action sur l’activité hépatique.	21
b – Toxicité hépatique.	21
3 – Autre effets indésirables.	21
E – interactions médicamenteuses.....	21
III - LE BROMURE.	22
A - Formes pharmaceutiques.....	22
B – Pharmacocinétique.....	22
1– Absorption.	22
2 – Distribution.....	22
3 – Biotransformation.....	23
4 – Elimination.	23
C – Mécanisme d’action.....	23
D – Effets secondaires, toxicité.....	24
1 – Modifications de comportement.....	24
2 – Pancréatites.....	24
3 – Signes nerveux.....	24
4 – Hyperchlorémie.....	25
5 – Autres effets indésirables.....	25
E – Interactions médicamenteuses.....	26
1 - L’halothane.....	26
2 – les sels chlorés.....	26
3 – Les diurétiques.....	26
IV - LA PHENYTOINE.....	27
A – Formule, formes pharmaceutiques.....	27
B – Pharmacocinétique.....	27
1 - Absorption.....	27
2 – Distribution.....	27
3 – Biotransformation.....	28
4 – Elimination.....	28
C – Mode d’action.....	28
D – Effets secondaires, toxicité.....	29
1 – modifications du comportement.....	29
2 – Hépatotoxicité.....	29
3 – Effet indésirable rare.....	29
E – Interactions médicamenteuses.....	30
1 – Le phénobarbital.....	30
2 – Molécule inhibant le métabolisme de la phénytoïne.....	30
3 – La vitamine B6.....	30
4 – La prothombine.....	30
V - LE DIAZEPAM.....	31
A – Formule, formes pharmaceutiques.....	31
B – Pharmacocinétique.....	31
1 – Absorption.....	31
2 – Biotransformation.....	32
3 – Distribution.....	32
4 – Elimination.....	32
C – Mode d’action.....	33
D – Effets secondaires et indésirables, toxicité.....	33

E - Les interactions médicamenteuses.....	33
VI - LE CLORAZEPATE.....	34
A – Formes pharmaceutiques.....	34
B – Pharmacocinétique.....	34
1 – Absorption.....	34
2 – Distribution.....	34
3 – Biotransformation.....	34
4 – Elimination.....	35
C – Mode d’action.....	35
D – Effets secondaires, toxicité.....	35
1 – Modifications de comportement.....	35
2 – Modifications des paramètres biochimiques et hématologiques.....	35
E – Interactions médicamenteuses.....	36
VII - LE CLONAZEPAM.....	37
A – Formule, formes pharmaceutiques.....	37
B – Pharmacocinétique.....	37
1 – Absorption.....	37
2 – Distribution.....	37
3 – Elimination.....	37
C – Mode d’action.....	37
D - Effets secondaires et interactions médicamenteuses.....	38
VIII - LE FELBAMATE.....	39
A - Formule, formes pharmaceutiques.....	39
B – Pharmacocinétique.....	39
1 – Absorption.....	39
2 – Distribution.....	39
3 – Biotransformation.....	40
4 – Elimination.....	40
C – Mode d’action.....	41
D – Effets secondaires, toxicité.....	41
1 – Modifications du comportement.....	41
2 – Action sur le foie.....	41
3 – Autres effets secondaires.....	41
IX - LA GABAPENTINE.....	42
A – Formule, formes pharmaceutiques.....	42
B – Pharmacocinétique.....	42
1 – Absorption.....	42
2 – Distribution.....	42
3 – Biotransformation.....	43
4 – Elimination.....	43
C – Mode d’action.....	43
D - Effets secondaires, toxicité.....	43
E – Interactions médicamenteuses.....	43
X - L’ACIDE VALPROIQUE.....	44
A - Formule, formes pharmaceutiques.....	44
1 – Absorption.....	44
2 – Distribution.....	44
3 – Biotransformation.....	44
4 – Elimination.....	45
C – Mode d’action.....	45

D – Effets secondaires, toxicité.....	45
3 ^{ème} PARTIE :.....	46
Stratégie thérapeutique.....	46
I – Mise en place du traitement.....	46
A – But du traitement.....	46
B – Quand commencer le traitement ? Préparer le propriétaire.....	46
C – Choix du traitement.....	47
1 – Le phénobarbital.....	47
a – Mise en place du traitement.....	47
b – Gestion à long terme.....	48
c – Dosage de phénobarbitalémie.....	48
2 – le bromure.....	48
a – Mise en place du traitement.....	48
b – gestion à long terme du traitement.....	49
c – Dosage du bromure sérique.....	49
II – Traitement des cas réfractaires.....	50
A – Définition du cas réfractaire.....	50
B – Stratégie thérapeutique des cas réfractaires.....	50
1 – changer de molécule.....	50
a - La primidone.....	50
b - Le felbamate.....	51
c - Le clorazepate et la gabapentine.....	51
d – La phénytoïne.....	51
2 – Combinaison de molécules.....	52
a - le bromure.....	52
b – Le felbamate.....	53
c – Les benzodiazépines.....	53
d - La primidone.....	53
e – L’acide valproïque.....	53
III – gestion des status epilepticus.....	55
A – Une situation d’urgence.....	55
B – Arrêter les convulsions.....	55
C – Eviter l’apparition de nouvelles crises.....	56
D – Soins complémentaires.....	56