|  |  |
| --- | --- |
| Phénytoïne inject  | **PHARMACOCINÉTIQUE**   |

La fosphénytoïne est une pro-drogue de la phénytoïne, rapidement transformée en phénytoïne, mole pour mole.

Pharmacocinétique de la fosphénytoïne

Absorption/biodisponibilité

Lors d'une perfusion IV, les concentrations plasmatiques maximales de fosphénytoïne sont atteintes à la fin de la perfusion. Après injection IM, la fosphénytoïne est totalement biodisponible; les concentrations maximales sont atteintes environ 30 minutes après l'injection. Les concentrations plasmatiques de fosphénytoïne sont plus faibles mais plus soutenues après injection IM qu'après administration IV en raison du délai requis pour l'absorption de la fosphénytoïne à partir du site d'injection.

Distribution

La fosphénytoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques humaines (à hauteur de 95% à 99%), principalement à l'albumine. Comme la liaison aux protéines plasmatiques est saturable, la fraction libre augmente avec la concentration totale de fosphénytoïne. La fosphénytoïne déplace la phénytoïne de ses sites de fixation aux protéines. Le volume de distribution de la fosphénytoïne augmente en fonction de la dose et du débit d'administration de fosphénytoïne sodique; il est compris entre 4,3 et 10,8 litres.

Métabolisme et excrétion

L'hydrolyse de la fosphénytoïne en phénytoïne donne naissance à deux métabolites, le phosphate et le formaldéhyde. Le dérivé formaldéhyde est ensuite transformé en formate, lequel à son tour est métabolisé par un mécanisme qui fait intervenir les folates. Bien que le phosphate et le formaldéhyde (formate) exercent des effets biologiques potentiellement importants, ces effets ne s'observent qu'à des concentrations très largement supérieures à celles atteintes après administration de fosphénytoïne dans les conditions thérapeutiques.

La demi-vie de la biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne est d'environ 15 minutes.

Le mécanisme de cette transformation est inconnu mais des phosphatases jouent probablement un rôle majeur. Chaque millimole de fosphénytoïne est métabolisée en 1 millimole de phénytoïne, phosphate et formate.

La fosphénytoïne n'est pas excrétée dans les urines.

Pharmacocinétique de la phénytoïne (après administration de fosphénytoïne)

Après administration IV de fosphénytoïne, la pharmacocinétique de la phénytoïne est complexe; des différences de disponibilité en phénytoïne pourraient jouer un rôle déterminant en situation d'urgence (par exemple en cas d'état de mal épileptique). C'est pourquoi des études ont été menées pour déterminer empiriquement un débit de perfusion de fosphénytoïne qui permette d'obtenir une disponibilité systémique comparable à celle d'une perfusion de 50 mg par minute de phénytoïne sodique.

Comme la fosphénytoïne est complètement absorbée et transformée en phénytoïne après injection IM, les concentrations systémiques de phénytoïne obtenues sont suffisamment proches de celles obtenues avec la phénytoïne orale pour permettre la substitution de ces deux médicaments en pratique et obtenir une dose de charge fiable après administration IM.

Le tableau ci-après indique les paramètres pharmacocinétiques de la fosphénytoïne et de la phénytoïne après administration IV et IM de fosphénytoïne.

Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques selon la voie d'administration de la fosphénytoïne

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Voie  | Dose (mg d'EP)  | Dose (mg d'EP/kg)  | Débit de la perfusion (mg d'EP/min)  | Fosphénytoïne  | Phénytoïne totale  | Phénytoïne libre (non liée)  |
| Cmax (µg/ml)  | Tmax (heures)  | t1/2 (minutes)  | Cmax (µg/ml)  | Tmax (heures)  | Cmax (µg/ml)  | Tmax (heures)  |
| IM  | 855  | 12,4  | -  | 18,5  | 0,61  | 41,2  | 14,3  | 3,23  | 2,02  | 4,16  |
| IV  | 1200  | 15,6  | 100  | 139  | 0,19  | 18,9  | 26,9  | 1,18  | 2,78  | 0,52  |
| IV  | 1200  | 15,6  | 150  | 156  | 0,13  | 20,5  | 28,2  | 0,98  | 3,18  | 0,58  |
| Dose = Dose de fosphénytoïne (équivalents de phénytoïne sodique [mg d'EP] ou équivalents de phénytoïne sodique/kg [mg d'EP/kg]).Débit de la perfusion = Débit de perfusion de fosphénytoïne (mg d'équivalents de phénytoïne sodique/min [mg d'EP/min])Cmax = Concentration plasmatique maximale de la substance (µg/ml)Tmax = Délai d'obtention de la Cmax (heures)t1/2 =Demi-vie d'élimination terminale (min)  |

Absorption/biodisponibilité

Après administration IV ou IM de fosphénytoïne, celle-ci est rapidement et totalement transformée en phénytoïne. C'est pourquoi la biodisponibilité de la phénytoïne est la même après administration de fosphénytoïne qu'après administration parentérale de phénytoïne.

Distribution

La phénytoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, mais à un moindre degré que la fosphénytoïne. En l'absence de fosphénytoïne, 12 % environ de la phénytoïne plasmatique totale sont libres, dans la zone des concentrations atteintes en clinique. Toutefois, la fosphénytoïne déplace la phénytoïne des sites de fixation aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la fraction libre de phénytoïne (jusqu'à 30 % de phénytoïne libre) pendant la période nécessaire à la biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne (environ 30 minutes à 1 heure après la perfusion).

Le volume de distribution de la phénytoïne est compris entre 24,9 et 36,8 litres.

Métabolisme et excrétion

La phénytoïne formée après administration de fosphénytoïne est largement métabolisée dans le foie et excrétée dans les urines principalement sous forme de 5-(p-hydroxy-phényl)-5-phénylhydantoïne et de son glucuronide; on ne retrouve que peu de phénytoïne inchangée dans les urines (1 à 5% de la dose de fosphénytoïne). Le métabolisme hépatique de la phénytoïne est saturable et, après administration de doses IV uniques de 400 à 1200 mg d'EP de fosphénytoïne, les surfaces sous la courbe (SSC) de phénytoïne totale et libre augmentent de façon non proportionnelle à la dose. Les demi-vies moyennes de la phénytoïne totale (12,0 à 28,9 heures) après administration de fosphénytoïne à ces doses sont similaires à celles obtenues après administration parentérale de doses identiques de phénytoïne et ont tendance à augmenter avec l'augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

Caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients

Patients présentant des maladies rénales ou hépatiques

La biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne est accélérée en cas de maladie rénale ou hépatique en raison de la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques secondaire à l'hypoalbuminémie qui accompagne ces maladies. Le degré de conversion en phénytoïne n'est pas affecté. En cas de perturbation de la fonction hépatique, le métabolisme de la phénytoïne peut être réduit aboutissant à une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne ( [voir rubrique Posologie et mode d'administration](#Rcp_4_2_PosoAdmin_1) ).

Patients âgés

L'âge du patient n'a pas d'incidence notable sur la pharmacocinétique de la fosphénytoïne. La clairance de la phénytoïne tend à diminuer avec l'âge (elle est réduite de 20 % chez les patients de plus de 70 ans, comparativement aux patients âgés de 20 à 30 ans) ( [voir rubrique Posologie et mode d'administration](#Rcp_4_2_PosoAdmin_1) ).

Sexe

Le sexe du patient n'a pas d'incidence notable sur la pharmacocinétique de la fosphénytoïne ou de la phénytoïne.

Enfants

Des données limitées chez des enfants de 5 à 10 ans traités par fosphénytoïne ont montré que les courbes des concentrations de fosphénytoïne et de phénytoïne en fonction du temps étaient analogues à celles d'adultes traités par des doses comparables (en mg d'EP/kg).