

## Phénobarbital: mort au combat

Neshan B Ilangaratne <sup>a</sup>, Nilanka N Mannakkara <sup>a</sup>, Gail S Bell <sup>a</sup>  
& Josemir W Sander <sup>a</sup>

a. Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, WC1N 3BG, Angleterre.

Correspondance à l'intention de Ley Sander (courriel: [l.sander@ucl.ac.uk](mailto:l.sander@ucl.ac.uk)).

*Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 2012;90:871-871A. doi: 10.2471/BLT.12.113183

L'épilepsie touche plus de 60 millions de personnes dans le monde, dont plus de 80% vivent dans des pays pauvres.<sup>1</sup> Près de 85% de ces personnes ne reçoivent pas un traitement approprié.<sup>2</sup> en raison d'obstacles économiques, culturels, sociaux ou législatifs, aggravés par le manque d'intérêt des entreprises pharmaceutiques pour cette maladie car la distribution des médicaments pour la traiter est peu lucrative. En l'absence de traitement, les personnes souffrant d'épilepsie subissent les conséquences dévastatrices sur le plan social de cette maladie, dont la stigmatisation et la discrimination, et peuvent même décéder lors des crises. La morbidité et la mortalité prématurée associées, ainsi que la lourde charge économique que cette maladie fait peser sur les systèmes de santé ne peuvent être atténuées qu'en rendant largement disponible un traitement antiépileptique efficace.

Le phénobarbital, un antiépileptique efficace, est utilisé depuis le début du vingtième siècle.<sup>3</sup> Il est relativement peu coûteux et offre un rapport coût/efficacité favorable et plus faible que celui de tout autre antiépileptique en usage actuellement, ce qui fait de lui un médicament abordable et approprié pour les pays à revenu faible ou intermédiaire, où le rapport coût/efficacité est souvent la principale priorité. Le phénobarbital, un antiépileptique efficace, est utilisé depuis le début du vingtième siècle.<sup>3</sup> Il est relativement peu coûteux et offre un rapport coût/efficacité favorable et plus faible que celui de tout autre antiépileptique en usage actuellement, ce qui fait de lui un médicament abordable et approprié pour les pays à revenu faible ou intermédiaire, où le rapport coût/efficacité est souvent la principale priorité.

En outre, la demi-vie de ce médicament permet de l'utiliser sous forme de dose quotidienne unique, ce qui est un avantage pratique.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande le phénobarbital en tant que traitement de première intention pour les crises convulsives dans les pays disposant de faibles ressources.<sup>5</sup> et l'a inscrit dans sa Liste Modèle des médicaments essentiels. Un approvisionnement continu en phénobarbital de qualité garantie et sous

Une forme galénique appropriée doit donc être disponible dans tous les pays Membres de l’OMS, dûment accompagné des instructions d’utilisation.

Le phénobarbital permet effectivement de lutter contre les convulsions.<sup>3</sup> Dans le cadre d’une étude d’observation menée dans le Mali rural, ce médicament a permis d’éviter les convulsions chez 80% des individus et a réduit la fréquence des crises chez 16% d’entre eux.<sup>6</sup> Une étude plus récente également réalisée au Mali a constaté que 60% des personnes qui prenaient du phénobarbital étaient débarrassées de leurs crises d’épilepsie lors du dernier suivi.<sup>7</sup>

Dans une étude d’intervention menée en Chine en milieu rural, on a observé que 68% des 1897 malades qui avaient suivi un traitement de 12 mois par le phénobarbital présentaient une réduction substantielle de la fréquence des crises épileptiques et que 34% d’entre eux avaient totalement cessé d’avoir des crises.<sup>8</sup> Une étude ultérieure des coûts du traitement dans deux des communautés rurales chinoises a montré que la prise de celui-ci réduisait notablement les dépenses totales des malades au cours d’une année.<sup>9</sup>

Malgré les avantages du phénobarbital, le déficit de traitement contre l’épilepsie reste très important. Une enquête effectuée dans les pharmacies de Zambie a révélé que près de la moitié d’entre elles n’avaient en stock aucun médicament antiépileptique et que seul un cinquième d’entre elles avaient en stock du phénobarbital.<sup>10</sup> Les pharmaciens participants attribuaient cette situation à l’excès de réglementation entourant la commande et le suivi de ce médicament.

Le phénobarbital, qui figure sur la liste des substances psychotropes de l’Organe international de contrôle des stupéfiants,<sup>11</sup> est soumis à un contrôle international et à une réglementation stricte que les pharmacies zambiennes, et probablement celles d’autres pays à revenu faible ou intermédiaire, trouvent obstructifs. La crainte qu’un enregistrement inadéquat ou des contradictions dans la tenue des registres entraîne des conséquences punitives est un obstacle courant à un usage plus étendu de ce produit.<sup>10</sup>

Les effets secondaires du phénobarbital, et en particulier sa capacité à altérer l’humeur et la fonction neurocognitive, ont suscité des préoccupations. Néanmoins, une étude récente n’a fait apparaître aucune différence significative dans les scores à des tests évaluant le fonctionnement cognitif et l’humeur de sujets traités et de témoins. Les sujets traités présentaient même certains gains cognitifs, qui résultaient peut être de l’amélioration du contrôle des crises.<sup>12</sup>

Dans le cadre d’un essai randomisé portant sur 94 enfants épileptiques, les scores évaluant le comportement dans le questionnaire de Connors destiné aux parents et dans le questionnaire de dépistage comportemental préscolaire ne différaient pas significativement entre les sujets traités avec du phénobarbital et ceux recevant de la phénytoïne.<sup>13</sup>

Dans le cadre d’une étude menée en milieu rural au Mali, certains sujets sous phénobarbital ont présenté des effets secondaires transitoires et

mineurs, tels que vertiges et somnolence, mais au bout d'un an, trois seulement des 96 participants subissaient encore des effets secondaires et neuf des participants avaient cessé le traitement. En outre, les bénéfices cliniques du phénobarbital ont été observés chez des personnes épileptiques qui n'avaient jamais encore été traitées et dans des structures de soins plus rudimentaires, ce qui laisse à penser que ce médicament se prête à une utilisation dans les pays pauvres. Dans la Chine rurale, le taux de maintien du traitement était de 84% au bout d'un an parmi 2455 individus recevant du phénobarbital.<sup>8</sup>

Il est clair qu'une méthode efficace de lutte contre l'épilepsie est nécessaire pour combler le déficit de traitement de cette maladie à l'échelle mondiale. Le phénobarbital est efficace, pratique à utiliser et d'un bon rapport coût/efficacité, avec des effets secondaires qui sont souvent tolérables. Comme certains l'ont remarqué, dans les pays à faibles ressources, «le choix ne se fait pas entre le phénobarbital et un nouveau médicament, mais entre le phénobarbital et l'absence totale de traitement».<sup>6</sup>

Pour rendre ce médicament plus largement disponible et plus attirant pour les médecins, il conviendrait d'étudier de manière plus complète son efficacité, sa tolérabilité et ses effets potentiels sur la fonction cognitive, ainsi que les obstacles s'opposant à une utilisation plus étendue. Dans ces efforts pour combler le déficit de traitement, le secteur commercial jouera un rôle crucial et la collaboration active entre les différentes parties prenantes telles que les agences de santé publique, les groupes de soutien à l'intention des patients et les établissements d'enseignement supérieur sera essentielle.

---

### Intérêts concurrents

Neshan B Ilangaratne et Nilanka N Mannakkara ont déclaré n'avoir aucun intérêt concurrent. Le mari de Gail S Bell travaille et possède des parts dans la société GlaxoSmithKline. Josemir W Sander a été membre de comités techniques consultatifs pour GlaxoSmithKline, Viropharma et UCB. Il a reçu des frais de voyage de la part d'UCB et Janssen. Il est employé par le comité de rédaction du *Lancet Neurology and Epileptic Disorders* et également par les services de communication d'UCB et GlaxoSmithKline. Il a reçu des subventions à la recherche de la part d'UCB, de GSK, d'Eisai, du NIH, du Septième Programme Cadre de l'Union européenne, de l'OMS, du Fonds national pour l'épilepsie des Pays-Bas et de l'Epilepsy Society. Il est soutenu par le Marvin Weil Epilepsy Research Fund.

### Références

1. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883-90 doi: [10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x) pmid: [20067507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067507/).
2. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: The current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001; 42: 136-49 doi: [10.1046/j.1528-1157.2001.32800.x](https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.32800.x) pmid: [11207798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207798/).
3. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st Century: a critical review. *Epilepsia* 2004; 45: 1141-9 doi: [10.1111/j.0013-9580.2004.12704.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.12704.x) pmid: [15329080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329080/).

4. Brodie MJ, Kwan P. Phenobarbital: a drug for the 21st century? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 802-3 doi: [10.1016/j.yebeh.2004.08.002](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.002) pmid: [15582826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582826/).
5. *Initiative of support to people with epilepsy*. Geneva: World Health Organization; 1990 (document WHO/MNH/MND/90.3).
6. Nimaga K, Desplats D, Doumbo O, Farnarier G. Treatment with phenobarbital and monitoring of epileptic patients in rural Mali. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 532-7 pmid: [12163916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163916/).
7. Bruno E, Nimaga K, Foba I, Vignoles P, Genton P, Doumbo O, et al., et al. Results of an action-research on epilepsy in rural Mali. *PLoS ONE* 2012; 7: e0044469-.
8. Wang WZ, Wu JZ, Ma GY, Dai XY, Yang B, Wang TP, et al., et al. Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol* 2006; 5: 46-52 doi: [10.1016/S1474-4422\(05\)70254-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70254-4) pmid: [16361022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361022/).
9. Ding D, Hong Z, Chen G, Dai XY, Wu JZ, Wang WZ, et al., et al. Primary care treatment of epilepsy with phenobarbital in rural China: cost-outcome analysis from the WHO/ILAE/IBE global campaign against epilepsy demonstration project. *Epilepsia* 2008; 49: 535-9 doi: [10.1111/j.1528-1167.2007.01529\\_2.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01529_2.x) pmid: [18302628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18302628/).
10. Chomba EN, Haworth A, Mbewe E, Atadzhanov M, Ndubani P, Kansembe H, et al., et al. The current availability of antiepileptic drugs in Zambia: implications for the ILAE/WHO "out of the shadows" campaign. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 571-4 doi: [10.4269/ajtmh.2010.10-0100](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0100) pmid: [20810822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20810822/).
11. International Narcotics Control Board [Internet]. List of psychotropic substances under international control (green list, new edition). Vienna: INCB; 2012. Available from: <http://www.incb.org/incb/search.html?q=List+of+psychotropic+substances> [accessed 5 November 2012].
12. Ding D, Zhang Q, Zhou D, Lin W, Wu Q, Sun J, et al., et al. Cognitive and mood effects of phenobarbital treatment in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* doi: [10.1136/jnnp-2012-303042](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303042) pmid: [22851607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851607/).
13. Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BG. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet* 1998; 351: 19-23 doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)06250-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)06250-8) pmid: [9433424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9433424/).

---

## Liens connexes

[Épilepsie](#)

Principaux repères

[Programme d'action: combler les lacunes en santé mentale \(mhGAP\)](#)

Programme de l'OMS

[Médicaments essentiels](#)

Thème de santé