

Les médicaments qui abaissent le seuil de convulsions*

par Claude Desfossés

DE NOMBREUX MÉDICAMENTS peuvent provoquer des convulsions en cas de surdose. Cette neurotoxicité peut découler de l'action directe de certains médicaments (par exemple la théophylline, la pénicilline) sur le système nerveux central (SNC), ou d'une action indirecte (convulsions provoquées par une hypoglycémie à la suite d'une surdose d'hypoglycémifiants ou par une hypocalcémie due à la prednisone, par exemple)^{1,2}. Même administrés à une dose thérapeutique, certains médicaments peuvent abaisser le seuil de convulsions et déclencher une crise. Il est souvent difficile d'établir le lien entre le médicament et les convulsions, car beaucoup de patients ont des problèmes de santé qui les prédisposent à cet effet indésirable^{1,3}. Par exemple, un patient qui a contracté une infection aiguë du SNC est exposé à ce type de risque^{3,4}. Si les convulsions se manifestent durant un traitement antibiotique, il faudrait, pour établir le lien de cause à effet, tenir compte de l'état du patient et du médicament qui lui a été prescrit³. Outre les anomalies neurologiques, on note l'épilepsie, une capacité réduite à éliminer les médicaments et la détérioration de la barrière hémato-encéphalique (en cas de méningite, par exemple) comme facteurs favorisant l'apparition de convulsions d'origine médicamenteuse^{3,5,6}. Les convulsions peuvent aussi découler d'une interaction médicamenteuse, du sevrage d'une substance (alcool, benzodiazépines, barbituriques) et de l'abus de drogues illicites (cocaïne, phencyclidine [PCP], amphétamines, héroïne)^{1-3,5}. Certains anticon-

vulsivants peuvent aussi être épileptogènes à dose thérapeutique (phénytoïne [Dilantin®], carbamazépine [Tegretol®]) ou à la suite d'une utilisation inappropriée (toxicité aiguë ou chronique, sevrage trop brusque)¹⁻³. Quoique les convulsions d'origine médicamenteuse soient rares, elles peuvent parfois se présenter sous la forme de l'état de mal épileptique, lequel menace la vie du patient^{1,3,6}. Le *tableau* présente les médicaments qui peuvent provoquer des convulsions. Dans la plupart des cas, le mécanisme convulsivant exact n'est pas connu, mais la dose semble souvent en cause^{3,5}. Il faut donc tenir compte des différents facteurs de risque énumérés au *tableau* avant de prescrire ces agents, particulièrement aux patients épileptiques⁵. ☘

Bibliographie

1. Zaccara G, Muscas GC, Messori A. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. *Drug Saf* 1990; 5 (2) : 109-51.
2. Franson KL, Hay DP, Neppe V, et al. Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. *Drugs Aging* 1995; 7 (1) : 38-48.
3. Garcia PA, Alldredge BK. Drug-induced seizures. *Neurol Clin* 1994; 12 (1) : 85-99.
4. Boggs JG. Seizures in medically complex patients. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 4) : S55-9.
5. Alldredge BK, Simon RP. Drugs that can precipitate seizures. Dans : Resor SR Jr, Kutt H, réd. *The Medical Treatment of Epilepsy*. New York : Marcel Dekker, 1992 : 497-523.
6. Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology* 1984; 34 : 1582-6.

M^{me} Claude Desfossés, pharmacienne, est consultante en pratique privée.

* Adapté de : Desfossés C. Quels médicaments peuvent abaisser le seuil de convulsions? *Québec Pharmacie* mai 2002; 48 (5) : 402-5. Adresse URL : <http://www.quebecpharmacie.org>.

Médicaments pouvant provoquer des convulsions¹⁻⁶

Médicament	Fréquence chez des patients sans antécédents de convulsions et sans maladie concomitante	Facteurs de risque	Commentaires
Antidépresseurs	<ul style="list-style-type: none"> ● Rarement à dose thérapeutique ● Risque lié à la dose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Antécédents (personnels ou familiaux) de convulsions ● Traumatisme cérébral ● Accident vasculaire cérébral ● Dose élevée ● Augmentation trop rapide de la dose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Risque élevé : bupropion (Wellbutrin[®] SR), maprotiline (Ludiomil[®]), risque important à une dose > 225 mg/j), clomipramine (Anafranil[®], surtout à une dose > 300 mg/j) ● Faible risque : trazodone (Desyre[®]) et ISRS ● Risque minime : MAO (les convulsions peuvent survenir lors de crises hypertensives associées à la tyramine)
Lithium	Des convulsions ont été associées à des taux sériques thérapeutiques et supratherapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Anomalie décelée à l'EEG ● Trouble convulsif ● Symptômes psychotiques aigus ● Clairance rénale diminuée 	Controversé : à des concentrations sériques non toxiques, le lithium posséderait des propriétés anticonvulsivantes et épiléptogènes.
Antipsychotiques	<p>Phénothiazines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fréquemment à dose thérapeutique (environ 1 % des patients) <p>Butyrophénones (halopéridol) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Occasionnellement à dose thérapeutique ● Risque lié à la dose <p>Clozapine :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fréquemment à dose thérapeutique (risque de 2,8 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Trouble neurologique ● Maladie organique du cerveau ● Antécédents de convulsions ● Polypharmacie ● Traitement prolongé ● Dose élevée ● Augmentation trop rapide de la dose 	<p>Phénothiazines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Les convulsions surviennent habituellement à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation soudaine de la dose. ● Les aliphatiques (ex. : chlorpromazine [Largactil[®]], promazine) exposent à un risque plus élevé que les piperazines (ex. : fluphénazine [Moditen[®]] ou les pipéridiniques (ex. : thioridazine). <p>Halopéridol (Haldol^{MD}) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Selon certains, est associé à un risque moins élevé que les autres antipsychotiques ; selon d'autres sources, est plus épiléptogène que les piperazines. <p>Clozapine (Clozaril[®]) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Risque élevé si la dose est > 600 mg/j (risque de 4,4 à 14 %).
Théophylline	<ul style="list-style-type: none"> ● Occasionnellement à dose thérapeutique ● Plus probable lors d'une surconsommation prolongée (par opposition à une surdose aiguë) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Âge avancé ● Antécédents de traumatisme crânien ● MPOC ● Faible taux sérique d'albumine ● Insuffisance hépatique ● Insuffisance cardiaque ● État de choc ● Infection virale ● Traitement à long terme associé à l'un des problèmes suivants : antécédents de convulsions, anomalies cérébrales (ex. : encéphalite, insuffisance vasculaire cérébrale) ou sevrage d'alcool 	<ul style="list-style-type: none"> ● Les complications neurologiques peuvent difficilement être prédites sur la base des taux sériques à cause de la faible corrélation avec les concentrations au SNC. ● Des cas ont été associés à un traitement en concomitance avec la cimetidine (Tagamet[®]) et l'érythromycine. ● Peut provoquer un état de mal épiléptique.

<p>Lidocaïne (Xylocaïne®)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rarement à dose thérapeutique ● Risque lié à la dose ● La neurotoxicité survient plus fréquemment à la suite d'une administration intraveineuse, mais elle survient aussi après une administration orale, sous-cutanée ou intra-urétrale. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Âge avancé ● Insuffisance cardiaque ● Infarctus aigu du myocarde ● État de choc ● Insuffisance hépatique ou rénale ● En concomitance avec la cimétidine 	<ul style="list-style-type: none"> ● Des effets toxiques surviennent fréquemment à la suite de l'administration accidentelle dans un vaisseau sanguin. ● Possède des propriétés anticonvulsivantes à faible dose, et épileptogènes à dose élevée : peut provoquer l'état de mal épileptique (à dose élevée), mais est utilisé pour maîtriser ce trouble (à dose thérapeutique). ● Convulsions aussi associées à la bupivacaine (Marcaine®) et à la procaine (Novocain®)
<p>Bêta-bloquants</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypoglycémie ● Hypoperfusion cérébrale 	<p>Les cardiosélectifs seraient moins épileptogènes, quoique des convulsions aient été signalées à la suite de l'administration d'esmolol (Brevibloc®) à dose thérapeutique et de métoprolol (Lopresor®) à dose supratherapeutique.</p>
<p>Autres antiarythmiques</p>	<p>Surtout à la suite d'une surdose</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Mexilétine (Mexitil®) : particulièrement par voie intraveineuse ● Cas aussi associés à la digoxine (Lanoxin®), au disopyramide (Rythmodan®) et à la quinidine
<p>Mépidrine (DemeroI®)</p>	<p>Fréquemment à dose thérapeutique (administration prolongée, insuffisance rénale)</p>	<p>Accumulation du métabolite</p>
<p>Opioides (sauf la mépéridine)</p>	<p>Rarement à dose thérapeutique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Morphine : convulsions à la suite de l'administration de doses élevées à des nourrissons ● Convulsions signalées à la suite de l'administration de propoxyphène (Darvon-N®), de pentazocine par voie intraveineuse (Talwin®), de fentanyl (Duragesic®) à dose faible et élevée, et de sufentanil (Sufenta^{MS}) à dose faible et élevée
<p>Autres analgésiques</p>	<p>En cas de surdose</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Les convulsions sont l'un des symptômes d'une intoxication aux salicylates. ● Cas aussi observés à la suite de l'administration d'une surdose d'acide méfénamique (Ponstan^{MS}) ● La plupart des autres AINS (ex. : ibuprofène [Motrin®] et indométhacine [Indocid®]) semblent dépourvus de potentiel épileptogène significatif.
<p>Bêta-lactames</p>	<p>Occasionnellement à dose thérapeutique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Convulsions notées à la suite de l'administration de pénicillines, de céphalosporines et d'imipénem/cilastatine (Primaxin®) ● Il est difficile de confirmer le potentiel épileptogène de l'imipénem, car cet agent est habituellement utilisé chez des patients à risque (infection grave, en plus des facteurs énumérés).
	<ul style="list-style-type: none"> ● Dose élevée ● Insuffisance rénale ● Anomalie du SNC ● Antécédents de convulsions ● Âge avancé <p>Pénicillines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Voie d'administration (intraveineuse et intrathécale : risque plus élevé) ● Schéma posologique (perfusion continue : risque plus élevé) <p>Imipénem :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Infection par <i>P. aeruginosa</i> ● Antécédents de traumatisme crânien ● Alcoolisme ● En concomitance avec un médicament qui abaisse le seuil de convulsions 	

Médicaments pouvant provoquer des convulsions¹⁻⁶

Médicament	Fréquence chez des patients sans antécédents de convulsions et sans maladie concomitante	Facteurs de risque	Commentaires
Quinolones	Rarement à dose thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédisposition aux convulsions ● En concomitance avec la théophylline (synergie du potentiel épiléptogène) ou un AINS 	<ul style="list-style-type: none"> ● Convulsions signalées à la suite de l'administration d'acide nalidixique (NegGram[®]), de ciprofloxacine (Cipro[®]) et de norfloxacine (Noroxin[®]) ● Surtout associées à une surdose ou observées chez des patients ayant des antécédents de convulsions
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> ● Occasionnellement à dose thérapeutique ● Risque lié à la dose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Antécédents de convulsions ● Insuffisance rénale ● Acétylateurs lents 	<ul style="list-style-type: none"> ● Convulsions probables en cas de surdose ● Peut provoquer l'état de mal épileptique.
Antiviraux	Acyclovir (Zovirax [®]) : rarement à dose thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> ● Dose élevée ● Insuffisance rénale 	Zidovudine (Retrovir [®]), foscarnet (Foscavir [™]) et ganciclovir (Cytovene [®]) : cas signalés chez des sidéens (population à risque à cause de lésions au SNC et d'infections cérébrales, par exemple)
Vaccins	Fréquemment à dose thérapeutique (convulsions fébriles)	<ul style="list-style-type: none"> ● Trouble cérébral ● Antécédents de convulsions ● Antécédents familiaux (du premier degré) d'épilepsie idiopathique 	La prise d'un antipyrétique (au moment de la vaccination et quatre heures après) est parfois recommandée en prophylaxie pour un enfant à risque.
Flumazénil (Anexate [®])	Convulsions signalées à dose faible et élevée	<ul style="list-style-type: none"> ● Utilisation prolongée de benzodiazépines par voie parentérale ● Surdose d'autres médicaments 	Convulsions probablement causées par le sevrage aigu des benzodiazépines
Antihistaminiques	En cas de surdose		<ul style="list-style-type: none"> ● Les éthanolamines (ex. : diphenhydramine [Benadryl[™]]) sont les plus épiléptogènes. ● Les enfants sont particulièrement exposés à un risque de convulsions en cas de surdose.
Cyclosporine (Neoral [®])	Convulsions signalées à des concentrations toxiques et non toxiques		<ul style="list-style-type: none"> ● Provoque des lésions structurales au SNC. ● Convulsions plus fréquentes chez sujets jeunes, dans les suites opératoires immédiates
Opacifiants radiologiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Fréquemment à dose thérapeutique ● Risque lié à la dose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Irradiation au cerveau/trouble structural du cerveau ● Traitement antinéoplasique concomitant ● Antécédents de convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> ● Les convulsions sont l'une des complications les plus fréquentes de ces agents (ex. : moins de 1 % par voie intraveineuse dans la population générale ; jusqu'à 19 % en présence de métastases au cerveau). ● Convulsions habituellement brèves et qui disparaissent spontanément, mais état de mal épileptique aussi signalé
Anesthésiques généraux	Occasionnellement à dose thérapeutique		Cas notés après l'administration d'enflurane (Ethrane [®]) et de kétamine (Ketalar [™])
Agents alkylants (particulièrement le chlorambucil [Leukeran [®]] et le busulfan [Myleran [®]])			<ul style="list-style-type: none"> ● Potentiel élevé en cas de surdose ● Sont plus utilisés que les autres agents alkylants, donc on ne peut pas conclure avec certitude qu'ils sont les plus épiléptogènes de leur classe. ● Les enfants sont prédisposés aux effets épiléptogènes du chlorambucil.

**Autres
antinéoplasiques**

Cas observés après l'administration d'asparaginase (Kidrolase[®]), d'azathioprine (Imuran[®]), de carmustine (BiCNU[®]), de cisplatine et de vincristine, ainsi qu'après l'administration de doses élevées de cytarabine (Cytosar[®]) et de méthotrexate

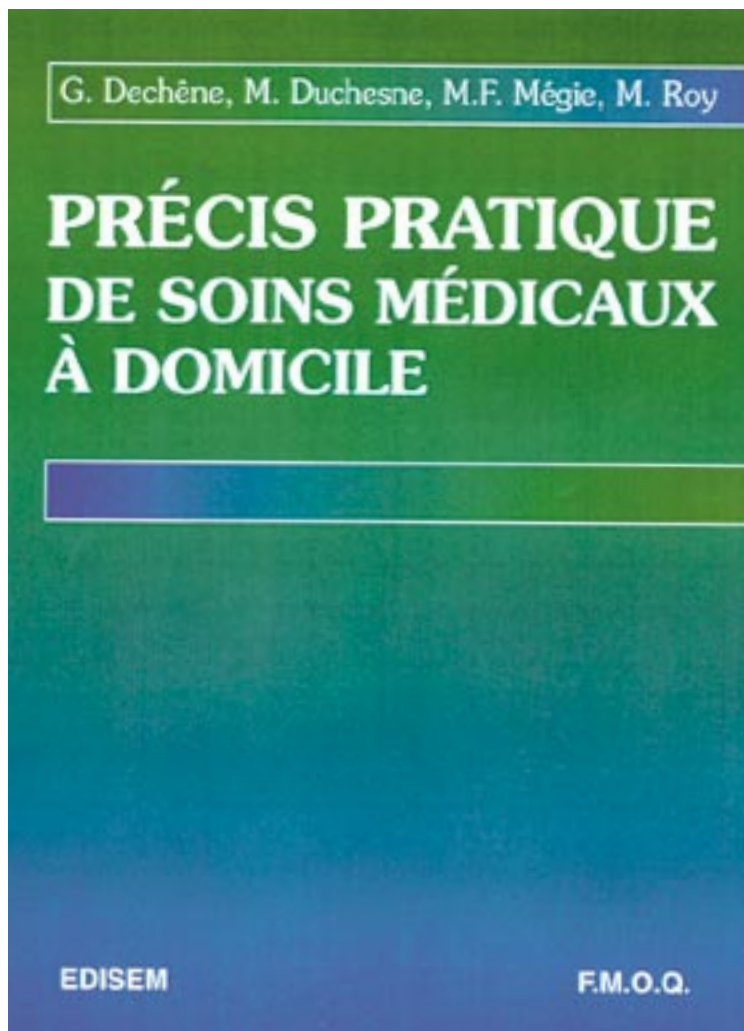
**Autres
médicaments***

Cas associés à : acide folique, allopurinol, baclofène (Lioresal[®]), bromocriptine (Parlodel[®]), cimétidine, dompéridone (Motilium[®]), ergonovine, glucocorticoïdes, hypoglycémifiants, insuline, lévodopa, méthylidopa, méthylphénidate (Ritalin[®]), métronidazole (Flagyl[®]), pénicillamine (Depen[®]), quinine, terbutaline (Bricanyl[®]), thiazides, vérapamil (Isoptin[®])

* Les références 1 et 6 peuvent être consultées pour obtenir la plupart des références aux articles originaux.

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; EEG : électroencéphalogramme ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique ; SNC : système nerveux central.

En vente chez Somabec



prix : 63,50 \$, taxes en sus.

Renseignements :

Somabec : 1 800 361-8118

Télécopieur : (450) 774-3017

Courriel : bp295@somabec.qc.ca