

L'EFFICACITE DU PHENOBARBITAL DANS LE TRAITEMENT DES DYSREGULATIONS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME: A PROPOS D'UN CAS.

**Dr A.A. GUERBOUB ; Dr H. ELJADI ; Dr A. MEFTAH ; Dr A. MOUMEN ; Dr S. MOUSSAOUI ;
Pr G. BELMEJDOUB**

Service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques de l'Hôpital Militaire D'instruction Mohammed V

Introduction :

Le système nerveux autonome (SNA) contrôle les activités inconscientes, végétatives de l'organisme. Il comprend 2 parties fonctionnellement et, en grande partie, morphologiquement distinctes : le système parasympathique et le système sympathique.

Son dérèglement, appelé dysautonomie, est une affection fréquente, souvent méconnue, très désagréable pour le patient et qui s'accompagne de manifestations fonctionnelles polymorphes [1].

L'exploration du SNA a connu un regain d'intérêt au cours de ces dernières années, du fait de la mise en évidence du rôle majeur de ses altérations dans la genèse et l'aggravation de plusieurs maladies [2].

Les anomalies majeures rencontrées peuvent être une exagération ou une déficience des systèmes sympathique et/ou parasympathique centraux ou périphériques [3, 4, 5].

Réputée difficile, l'appréciation de l'activité du SNA a été grandement facilitée par le développement des systèmes permettant une exploration clinique non invasive basée principalement sur l'enregistrement continu de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [6,7]. La prise en charge de ces dysrégulations est basée sur des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques [5].

Le phénobarbital est un médicament barbiturique qui selon la dose utilisée aura des propriétés anticonvulsivantes, sédative et hypnotiques [8,9,10]. Il est décrit comme un amortisseur des centres autonomiques en réduisant le reflexe spinal et supraspinal qui constituent la réponse sympathique [11,12] et comme un sédatif cardiovasculaire en diminuant la décharge post-ganglionnaire sympathique au niveau cardiaque mais altère de façon non significative la décharge vagale à ce niveau [13].

Il exerce ces deux fonctions à des doses faibles (10 mg par jour) pendant 2 mois, nécessaire à l'amortissement des centres corticaux [14] ou au traitement de certaines formes de dysautonomies hyperadrénergiques telles que le Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) [15].

Pour la dépendance psychique au phénobarbital, il a été rapporté qu'elle ne se développe que lorsque le sujet atteint une dose seuil de 120 à 200 mg par jour pendant 3 à 10 mois [9].

Observation :

Cette observation illustre l'efficacité du phénobarbital dans le traitement des dysrégulations autonomiques chez une patiente présentant des signes fonctionnels multiples dominés par les troubles cardiovasculaires et vasomoteurs.

Il s'agit d'une patiente âgée de 48 ans, mère de 2 enfants, suivie dans notre formation pour une suspicion d'insuffisance surrénalienne.

On note dans les antécédents, une mastose bilatérale opérée à 3 reprises en 1993, 2008 et 2012 ; deux myomes utérins sous surveillance médicale et enfin, une forte hérédité diabétique avec deux oncles paternels asthmatiques.

L'histoire de la maladie remonte à deux ans, par l'installation de façon progressive d'une asthénie profonde avec bradycardie et une hypotension, aggravées par les phénomènes de pré ménopause notamment les bouffées de chaleur.

La patiente a consulté en premier un cardiologue qui l'a mise sous traitement symptomatique à base de Stimulant du système cardiovasculaire à savoir le chlorhydrate d'heptaminol sans aucune amélioration, et la patiente a été adressée ensuite chez un endocrinologue en privé qui l'a mise sous 30 mg d'hydrocortisone par jour, malgré un bilan hormonal notamment surrénalien et métabolique complet qui s'est avéré normal.

Devant la persistance de la symptomatologie, la patiente a été adressée dans notre formation pour prise en charge.

L'examen clinique retrouve un poids à 66 kg, pour une taille de 162 cm, avec un IMC à 25 kg/m² et un tour de taille à 82 cm. A noter aussi une tension artérielle à 105/55 mmHg avec une fréquence cardiaque à 54 battements par minute, confirmées par les holters E.C.G et tensionnel. Le reste de l'examen est sans particularités.

Le bilan étiologique réalisé est revenu normal en dehors d'une hyperactivité parasympathique (vagale) périphérique à l'exploration du système nerveux autonome, et à l'IRM de l'hypophyse qui a mis en évidence la présence d'une formation ovalaire au niveau de la post hypophyse, bien limitée, en hyposignal T1, hypersignal T2 franc, ayant une paroi régulière, ne se rehaussant pas après injection de Gadolinium, mesurant 6 x 7,5 mm : un kyste simple de la neurohypophyse. Cette formation est à contenu homogène, lamine le parenchyme de la post hypophyse qui garde un signal et une cinétique normaux. L'antéhypophyse est d'aspect et de signal normaux, isosignal T1, T2, rehaussée après injection de gadolinium.

Un traitement à base de phénobarbital 10 mg par jour a été instauré en première intention associé à un complexe vitaminé. L'utilisation de fludrocortisone reste envisageable en deuxième intention.

L'évolution a été marquée, après deux mois de traitement, par la disparition complète des symptômes avec une nette amélioration de la qualité de vie de la patiente. Pour le kyste simple de la neurohypophyse, il n'explique pas le tableau clinique de la patiente et ne nécessite pas de suivi particulier.

Discussion :

Les manifestations fonctionnelles des dysautonomies sont très polymorphes en raison de la distribution ubiquitaire du SNA, cardiovasculaires, gastro-intestinales, endocriniennes, génito-urinaires.... [16,17].

Grâce à l'exploration du SNA, on a pu diagnostiquer des dysrégulations autonomiques tel que l'hyperactivité vagale pouvant être à l'origine des symptômes neurosensoriels décrits par la patiente [18].

Dans notre cas, la réponse vagale a été appréciée à l'aide d'une série de tests : Test de la respiration profonde, la pression manuelle et le test orthostatique.

Notre observation a prouvé l'effet bénéfique éventuel du phénobarbital à des doses de 10mg par jour sur l'activité vagale, et par conséquent son impact sur le plan fonctionnel, au point de vue fréquences et intensité des signes.

Ainsi, on a rapporté une amélioration de type grade 3 (forte amélioration) chez notre patiente pour la plupart des signes. Aussi après 2 mois de traitement, la réponse vagale a été significativement diminuée et ceci aux différents tests de stimulation lors de l'exploration du SNA de contrôle.

Ce résultat concorde avec les données de la littérature quant à l'effet bénéfique du phénobarbital sur les troubles fonctionnels de la dysautonomie et particulièrement l'hyperactivité vagale [15]. Ainsi le phénobarbital réduit cette activité en amortissant les centres corticaux [15, 19].

En effet il est rapporté que le phénobarbital corrige les désordres caractérisés par une tension nerveuse et une réponse autonome exagérée, les désordres ménopausiques (bouffées de chaleur, sueur, agitation, et insomnie), les désordres cardiovasculaires (palpitation, bradycardie, tachycardie, hypotension), les perturbations vaso-motrices ainsi que les troubles gastro-intestinaux (hypermotilité, hypersécrétion, estomac nerveux, diarrhée, constipation...) [15].

Cependant dans une autre étude, il a été rapporté que le phénobarbital altère de façon non significative la décharge vagale au niveau cardiaque [13]. L'amélioration des signes fonctionnels serait due à la réduction de l'activité vagale.

En effet, des études sur les animaux de laboratoire ont prouvé que le phénobarbital cause la réduction de la tonicité et de la contractilité de l'utérus, des uretères, et de la vessie et réduit les vomissements.

Il est rapporté également que le phénobarbital préviendrait le dysfonctionnement autonome [13], et corrigerait certaines formes hyperadrénergiques des dysautonomies telles que le postural tachycardia orthostatic syndrome (POTS) [14].

Conclusion

Il est important de rappeler que l'exploration du SNA est un domaine promis à un bel avenir puisqu'il intéresse un grand nombre de spécialités et de pathologies, d'où la nécessité de sa réalisation devant toute symptomatologie fonctionnelle cardio-vasculaire et/ou endocrinienne conduisant à un ensemble d'examen cliniques et paracliniques souvent sans anomalies, et qui est en effet en rapport avec une dysrégulation du système nerveux autonome.

Chez notre patiente, grâce à l'exploration du SNA, on a pu mettre en évidence des anomalies du profil autonome, dominées par l'hyperactivité vagale, dont la prise en charge a permis une amélioration des signes fonctionnels et surtout une diminution significative de la réponse vagale après traitement par le phénobarbital.

Ce résultat concorde avec ceux de la littérature quant à l'effet du phénobarbital sur le traitement des dysrégulations autonomiques.

Bibliographie

- [1] **Low PA, Suarez GA, Benarroch EE.** Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: Low PA, ed. Clinical autonomic disorders. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p : 3-15
- [2] **Shy M, Drager GA.** A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinicopathologic study. Arch Neurol 1960; 3: 511-27
- [3] **Grubb BP, Karas B.** Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System Associated with Orthostatic Intolerance: An Overview of Classification, Clinical Evaluation, and Management. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22(5):798-810.
- [4] **Bannister R, Mathias CJ.** Editors: Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. 3rd Edition. ISBN 0-19-2622196, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- [5] **Généreau T, Wazières B, Lortholary O.** Ab. Médecine clinique. Edition 2006 EAN : 9782294835322. p : 112-116
- [6] **Low PA.** Laboratory evaluation of autonomic function. In: Low PA, ed. Clinical autonomic disorders. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. P : 179-208
- [7] **Assessment:** clinical autonomic testing report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. Neurology 1996; 46: 873-80
- [8] **Navarro V, Mazoitb JX.** Drugs for status epilepticus treatment. Rev Neurol (Paris) 2009; 165(4) : 355-65.
- [9] **Faure S.** Les barbituriques. Actualités pharmaceutiques 2008 ; 47(475) : 43-45
- [10] La monographie du phénobarbital accessible sur le site : <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm> ?
- [11] **Schlosser W, Franco S, Sigg EB.** Differential attenuation of somatovisceral and viscerosomatic reflexes by diazepam, phenobarbital and diphenylhydantoin. Neuropharmacology 1975; 14(7): 525-531
- [12] **Ida Y, Tsuda A, Tsujimaru S, Satoh M, Tanaka M.** Pentobarbital attenuates stress induced increases in noradrenaline release in specific brain regions of rats. Pharmacol Biochem Behav 1990; 36(4): 953-6.
- [13] **Lathers C. M, Schraeder P. L, Carnel S. B.** Neural mechanisms in cardiac arrhythmias associated with epileptogenic activity: the effect of phenobarbital in the cat. Life Sciences 1984; 34(20): 1919-1936

- [14] La monographie du luminal accessible sur drugs information online <http://www.drugs.com/monograph/luminal.html>
- [15] Robertson D, Jordan J, Shannon JR, Black BK, Paranjape SY, Barwise J. Primer on the Autonomic Nervous System. 2ème ed. NewYork : Academic Press 2004, p : 1-386
- [16] **Young RR, Asbury AK, Adams RD, Corbett IL.** Pure autonomic neuropathy. Neurology 1972;22:251-5.
- [17] **Serratrice G.** Pandysautonomie aiguë. Paris : Elsevier. Encycl Méd Chir, Neurologie 2000 ; 17-171-A-40, p.6
- [18] **Aboudrar S, Benjelloun H, Benazzouz A, Bendahmanne S, Coghlan L, Kanouni N, Abouqale R, Benomar M.** Evaluation de l'activité vagale par le test de la respiration profonde (Deep-Breathing). Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 2007; 37 : 41-46
- [19] La monographie du Bellamine accessible sur drugs information online <http://www.drugs.com/ppa/belladonna-phenobarbital-ergotamine-tartrate.html>.