

Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques chez des patients comateux.

Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs in comatose patients

Rim Charfi¹, Ramla Mizouri², Mouna Ben Sassi¹, Hanene Eljebbari¹, Nadia Jebabli¹, Fatma Ben Salem¹, Sarra Zerei¹, Ali Mrabet³, Riadh Daghfous¹, Anis Klouz¹, Issam Salouage¹, Emna Gaies¹, Sameh Trabelsi¹

1-Service de Pharmacologie Clinique, Centre National de Pharmacovigilance - Laboratoire de Recherche de Pharmacologie Clinique et Expérimentale LR16SP02 / Université de Tunis El Manar/Faculté de Médecine de Tunis

2-Service A, Institut National de Nutrition de Tunis / Université de Tunis El Manar/Faculté de Médecine de Tunis

3-Université de Tunis El Manar/faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Objectifs : Les buts de ce travail étaient d'analyser le résultat des dosages des concentrations plasmatiques résiduelles (C0) des AED administrés par sonde nasogastrique (SNG) chez des patients comateux et de dresser des recommandations inhérentes au suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur six ans et 10 mois en Pharmacologie Clinique où des patients ayant eu un STP des AED ont été inclus.

Résultats : Dans cette étude, le sex-ratio était de 2,38 (44 patients). La médiane d'âge était de 24 ans. Parmi les patients, 14,5% étaient des enfants (≤ 16 ans). Parmi les 103 échantillons, le dosage de C0 d'acide valproïque a été effectué dans 57% des cas, celui du phénobarbital dans 28% et de la carbamazépine dans 15% des cas. Deux AED ou plus étaient associés chez 42% des patients. Les AED étaient associés à d'autres médicaments dans 85% des cas. Les C0 étaient infra-thérapeutiques dans 71 % des cas. Le rapport C0/Dp était inférieur au rapport recommandé dans 65%. Parmi ces prélèvements, dans 55% il y avait une association médicamenteuse. Dans 45% des cas, il n'y avait pas d'associations médicamenteuses mais un non-respect des modalités d'administration des AED par SNG a été suspecté.

Conclusion : Le STP est un outil utile dans l'évaluation de l'interaction médicamenteuse et des modalités d'administration des AED par SNG chez les comateux.

Mots-clés

Antiépileptiques - coma - suivi thérapeutique pharmacologique - intubation nasogastrique - effets indésirables - interactions médicamenteuses - Sécurité médicamenteuse.

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to analyze the trough plasmatic levels (C0) of the antiepileptic drugs (AED) administered by nasogastric tubes (NGT) in comatose patients and to draw up recommendations for therapeutic drug monitoring (TDM) and for the modalities of AED administration by NGT.

Methods: We conducted a retrospective study on comatose patients addressed over six years and 10 months in Clinical Pharmacology for C0 measurement of AED administered by NGT.

Results: In this study, the sex-ratio was 2.38 (44 patients). The patients' median age was 24 years. There were 14.5% of children (≤ 16 years). Among the 103 samples, C0 measurement concerned valproic acid in 57%, phenobarbital in 28 % and carbamazepine in 15%. Two AED or more were associated in 42% of patients. AED were associated to other drugs in 85% of cases. The AED C0 were subtherapeutic in 71% of cases. C0/Dp lower than recommended in 65%. In these samples, 55% presented at least one drug association with the concerned AED. In 45% of the cases, there was no drug association but a non-respect of modalities of AED administration by NGT in patients.

Conclusion: The drug monitoring is a useful tool to assess drug-drug interactions and to control modalities of AED administration in comatose patients.

Key-words

Antiepileptic drugs - Coma - Therapeutic drug monitoring - Nasogastric intubation - Adverse effects - Drug interaction - Drug safety.

Les antiépileptiques (AED) sont largement utilisés en milieu hospitalier. Ils présentent une grande variabilité inter et intra-individuelle de leur pharmacocinétique justifiant l'intérêt de leur suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Le STP des AED consiste à doser leurs concentrations plasmatiques résiduelles (C_0). Il vise à améliorer la prise en charge du patient moyennant un ajustement individuel de la dose d'un AED pour une optimisation de

L'efficacité thérapeutique et une prévention de la survenue des effets indésirables toxiques [1]. Le STP est recommandé pour l'AV, le PB et la CBZ [1].

Chez les patients comateux, les AED sont généralement administrés par sonde nasogastrique (SNG). Il s'agit essentiellement d'AED de première génération : acide valproïque (AV), carbamazépine (CBZ) et phénobarbital (PB). Au sein de cette population particulière, l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité des AED est difficile à réaliser. Les patients comateux traités par des AED administrés par SNG présentent souvent des C_0 des AED infra ou supra thérapeutiques. La connaissance des causes de tels écarts de C_0 représente, dans ce cas, un véritable challenge. Parmi les hypothèses, nous pouvons citer la survenue d'une interaction médicamenteuse et/ou un défaut dans les modalités d'administration par SNG. Dans la littérature, il n'existe pas de données se rapportant au STP et aux modalités d'administration des AED par SNG chez les comateux.

C'est dans ce cadre, que nous avons effectué cette étude dont les objectifs consistaient à analyser les C_0 des AED administrés par SNG chez les patients comateux, d'une part et à proposer des recommandations inhérentes au STP et aux modalités d'administration par SNG des patients comateux mis sous AED, d'autre part.

MÉTHODES

Nous avons procédé, dans ce travail, à une étude descriptive avec un recueil rétrospectif des données s'étalant sur une période de six ans et 10 mois (du 02 Janvier 2009 au 31 Octobre 2015). Cette étude a concerné des prélèvements sanguins adressés au Service de Pharmacologie Clinique du Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) dans le cadre du dosage plasmatique des C_0 des AED. Nous avons colligé 10426 prélèvements provenant de 7816 patients hospitalisés recevant un ou plusieurs AED.

Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, les prélèvements provenant de patients :

- Sous les AED dosés au CNPV : AV, CBZ et PB.
- Comateux, hospitalisés dans des services de réanimation.
- Et s'alimentant par SNG.

Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- Les cas où les dosages plasmatiques des AED ont été demandés dans le cadre d'une intoxication
- Les cas où les dosages plasmatiques des AED ont été demandés à l'occasion de la suspension de l'administration de l'AED suspecté inducteur d'un événement indésirable
- Les prélèvements faits avant l'atteinte de l'état d'équilibre ou steady state (SS).
- Les prélèvements où la date du début du traitement par AED n'a pas été précisée sur la fiche de renseignements.

Recueil des données

Les prélèvements sanguins pour le dosage de la C_0 des AED ont été effectués, huit à 12 heures après la dernière administration de l'AED sur un tube EDTA (Acide éthylène diamine tétracétique). Ces prélèvements pour le dosage de C_0 ont été effectués lorsque le SS est atteint [1]. Chaque prélèvement est accompagné d'une fiche de renseignements remplie par le médecin traitant qui contient : l'identité du patient, ses caractéristiques épidémiologiques (âge, genre, poids), les caractéristiques des crises convulsives ou épileptiques (date du début, fréquence, type et date de la dernière crise) et les caractéristiques de l'AED administré (nom, date du début d'administration, date de dernière prise, posologie, rythme et voie d'administration).

Ainsi, nous avons inclus dans notre étude les prélèvements provenant de patients mis sous AED (AV, CBZ, PB) administrés par SNG.

Analyse des caractéristiques démographiques

Nous avons déterminé les caractéristiques des patients inclus et calculé le sex-ratio, la moyenne et la médiane d'âge, tout en rapportant les AED administrés et les traitements associés au cours de l'hospitalisation. Une polymédication est définie par l'administration de concomitante de cinq médicaments ou plus [2].

Critères de jugement

Le critère de jugement défini est l'intervalle thérapeutique (IT). Il représente l'intervalle entre les C_0 qui constituent le seuil efficace et les C_0 toxiques. Pour l'AV, il est de 50-100 $\mu\text{g/mL}$. Pour le PB, il est de 15-30 $\mu\text{g/mL}$ pour l'adulte et 20-40 pour l'enfant. Concernant la CBZ, l'IT est de 6-12 $\mu\text{g/mL}$ en monothérapie et 4-8 $\mu\text{g/mL}$ en cas d'association à l'AV, au PB, à la phénytoïne ou au clonazépam [1].

Les C_0 plasmatiques des AED ont été mesurées par les techniques automatisées suivantes : l'immunofluorescence (Automate AxSYM® des laboratoires Abbott) de Janvier 2009 à Avril 2012 et la chimiluminescence à partir de 2012 jusqu'en 2015 (Automate Architect® des laboratoires Abbott). L'IT étant le même pour les deux méthodes de mesure.

Le paramètre pharmaceutique C_0/D_p nous a permis

d'évaluer la biodisponibilité de l'AED en fonction de la dose pondérale (Dp). Nous avons établi les C_0/D_p recommandées en fonction des IT et des Dp recommandées [1] de chaque AED (Tableau I).

Tableau 1 : Doses pondérales recommandées en mg/kg/j et paramètres pharmacocinétiques (C_0/D_p) des différents AED étudiés

Médicaments	Dose pondérale (mg/kg/j)	C_0/D_p
Acide valproïque	20 à 30	1,67 – 5
Carbamazépine		
Monothérapie	10 à 20	0,3 - 1,2
Polythérapie		0,2 - 0,8
Phénobarbital		
Adulte	2 à 3	5 – 15
Enfant	3 à 5	4 – 16

Le paramètre pharmacocinétique C_0/D_p est compris dans un intervalle dont les bornes ont été calculées comme suit:

la borne inférieure correspond à la limite inférieure de l'IT de C_0 de l'AED divisée par la limite supérieure de la Dp de l'AED, et la borne supérieure correspond à la limite supérieure de l'IT de C_0 de l'AED divisée par la limite inférieure de la Dp de l'AED.

RÉSULTATS

Cette étude a concerné 44 patients comateux traités par des AED administrés par SNG, hospitalisés dans des services de réanimation (103 prélèvements). Les AED concernés étaient l'AV, le PB et la CBZ. L'âge des patients a varié de neuf mois à 76 ans avec une médiane de 24 ans et une moyenne d'âge de 30 ± 20 ans. Il y avait 14 % d'enfants et 4 % de sujets âgés.

Dans cette étude, il y avait 31 hommes et 13 femmes et le sex-ratio était de 2,38. Les patients ont présenté trois types de crises épileptiques : crise épileptique généralisée tonico-clonique, crise épileptique généralisée clonique et crise épileptique focale. La crise tonico-clonique représentait 71,4 % du total des crises.

Les AED dosés comportaient 59 prélèvements d'AV (57%), 29 prélèvements de PB (28 %) et 15 prélèvements de CBZ (15 %). Pour un même patient, le nombre des prélèvements réalisés a différé. Il a varié d'un prélèvement à 10 prélèvements par patient.

Les médicaments administrés de façon concomitante étaient variables d'un à 10. Nos patients étaient traités par un seul AED dans 16 cas (15%), trois médicaments et plus dans 73 cas (70%) et cinq médicaments ou plus dans 22 cas (21%) (Tableau II). Le traitement associé aux AED était représenté par des AED d'une part ou par d'autres médicaments d'autre part. Le nombre d'AED administrés de façon concomitante différait chez les patients étudiés. Au moins deux AED étaient associés dans 42 % des cas. Parmi les médicaments associés au traitement antiépileptique de nos patients, nous citons :

les inhibiteurs de la sécrétion acide (antihistaminiques H2, inhibiteurs de la pompe à protons), les antibiotiques antibactériens (ATB), les antifongiques, les médicaments à visée cardiovasculaire (antihypertenseurs et anticoagulants) et les corticoïdes.

Tableau 2 : Répartition des prélèvements selon le traitement associé aux antiépileptiques étudiés

Nombre de médicaments associés	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
Acide	10	15	11	12	6	3	2	0	0	0	59
Valproïque	1	6	3	4	1	0	0	0	0	0	15
Carbamazépine	5	5	4	7	2	2	0	1	1	2	29
Phénobarbital	16	26	18	23	9	5	2	1	3	2	103
Total											

Les C_0 correspondant aux prélèvements décrits ont été réparties selon l'IT. Concernant les trois prélèvements associés à la famotidine, la C_0 de la CBZ était dans l'IT ainsi que la C_0 du PB pour le deuxième prélèvement. La C_0 du PB était supra-thérapeutique pour le troisième.

Le reste des C_0 des AED des prélèvements était infra-thérapeutique.

Aucun évènement indésirable n'a été notifié par les cliniciens dans la fiche de renseignements. Les paramètres biologiques (la numération formule sanguine, bilan hépatique, bilan rénal) n'ont pas été précisés.

La Dp moyenne en mg/kg/j des divers AED était de 33,3 pour l'AV [20–66,7], 11,63 pour la CBZ [8,89–18,46], 2,61 pour le PB [1,33-4].

La C_0 moyenne en $\mu\text{g/mL}$ des divers AED était de 29,22 pour l'AV [0 – 97,9], 5,3 pour la CBZ [1,26–11,79] et 15,14 pour le PB [0-33,77].

Les C_0 étaient en dehors de l'IT (infra ou supra-thérapeutiques) dans 74 % des cas pour les quatre AED. Elles étaient infra-thérapeutiques dans 71 % des cas pour tous les AED (Tableau III) atteignant 88 % des cas pour l'AV.

Tableau 3 : Répartition des prélèvements en fonction de l'intervalle thérapeutique

	< IT	= IT	> IT	Total
Acide valproïque	52	7	0	59 (57 %)
Carbamazépine	7	7	1	15 (15 %)
Phénobarbital	14	13	2	29 (28 %)
N (%)	73 (71 %)	27 (26 %)	3 (3 %)	103 (100 %)

IT : Intervalle thérapeutique.

Il n'y avait pas de corrélation entre les Dp et les C_0 témoignant d'une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique des AED étudiés. En effet, les coefficients de corrélation respectifs d'AV, de CBZ et de PB étaient de 0,4 , 0,3 et 0,2.

Nous avons étudié l'évolution des C_0 de PB et de AV en fonction du temps suite à l'adaptation posologique moyennant le STP. Dans le premier cas, il s'agissait d'un enfant âgé de 16 ans admis pour un état de mal épileptique. Chez ce patient, les C_0 de PB étaient infra-

thérapeutiques au début du STP. Les C_0 de PB ont augmenté suite à l'adaptation posologique et au dosage de la C_0 de PB après chaque modification de la Dp jusqu'à atteindre des C_0 thérapeutiques (Figure 1).

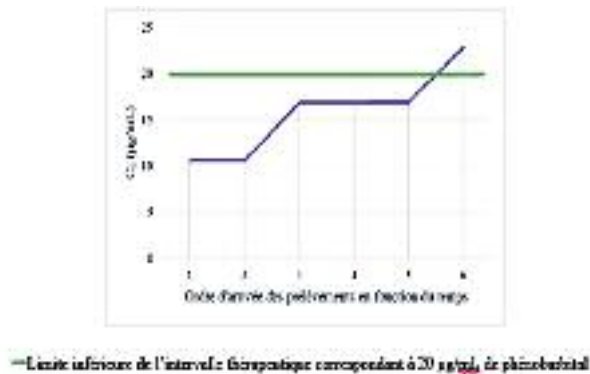


Figure 1 : Evolution des concentrations résiduelles (C_0) de phénobarbital ($\mu\text{g/mL}$) en fonction du temps

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un enfant âgé de 12 ans admis pour un état de mal épileptique. Chez ce patient, les C_0 de AV étaient infra-thérapeutiques. Elles ont augmenté suite à l'adaptation posologique de 1 g à 2 g. L'évolution a été marquée par une baisse de la C_0 après introduction de la carbamazépine (Figure 2).



Figure 2 : Evolution des concentrations résiduelles (C_0) de l'acide valproïque ($\mu\text{g/mL}$) en fonction du temps

Le paramètre pharmacocinétique C_0/D_p a été évalué pour 61 prélèvements. Parmi les prélèvements, 65 % correspondaient à une C_0/D_p inférieure à la C_0/D_p recommandée (Tableau IV). Parmi les prélèvements correspondant à une C_0/D_p inférieure à la C_0/D_p recommandée, 55% présentaient au moins une association médicamenteuse avec d'autres AED et 45% n'en présentaient aucune (Tableau V).

Tableau 4 : Répartition du paramètre pharmacocinétique C_0/D_p des antiépileptiques de l'étude

	Répartition des prélèvements selon les Limites C_0/D_p		valeurs C_0/D_p recommandées de l'étude	$\leq$	$>$	Total
Acide valproïque	[0,19 – 2,45]	33	4	0		37
Carbamazépine	[0,12 – 1,77]	2	4	1		7
Phénobarbital	[1,39 – 13]	5	12	0		17
Total (%)	40 (65%)	20 (33%)	1 (2%)			61 (100%)

C_0 : Concentration plasmatique résiduelle, D_p : dose pondérale

Tableau 5 : Répartition des prélèvements ayant une C_0/D_p basse selon la présence d'une association

	Association à un autre antiépileptique	Monothérapie antiépileptique	Total
Acide valproïque	18	15	33
Carbamazépine	2	0	5
Phénobarbital	2	3	40
Total	22	18	

DISCUSSION

Chez les patients comateux traités par des AED, on ne dispose pas de paramètres cliniques qui permettent de juger leur efficacité ou leur toxicité. Dans ce cas, le STP des AED s'avère utile dans l'optimisation du traitement antiépileptique chez ces patients. Cette étude a permis d'analyser les dosages de C_0 des AED administrés par SNG chez des patients comateux hospitalisés dans des services de réanimation et d'évaluer les modalités d'administration des AED par SNG moyennant deux paramètres pharmacocinétiques : C_0 et C_0/D_p . Dans cette étude, les renseignements étaient insuffisants et la liste des AED dosés n'était pas exhaustive. Toutefois, cette étude est l'une des rares qui ont concerné le STP au sein de cette population particulière.

Les C_0 étaient en dehors de l'IT dans 74% et infra-thérapeutiques dans 71% des cas pour les trois AED. Les C_0 étaient infra-thérapeutiques dans 88% des cas pour l'AV malgré l'administration de D_p supérieures ou égales aux D_p usuelles recommandées. En effet, dans ce travail, il n'y avait pas de corrélation entre les D_p et les C_0 témoignant d'une grande variabilité de la pharmacocinétique des AED. Ainsi, le STP permet de garantir le maximum d'efficacité en diminuant le taux d'échec thérapeutique lié à un non-respect des modalités d'administration ou à une dose insuffisante d'AED et le minimum de toxicité liée à une dose excessive [1].

Dans ce travail, aucun EI n'a été rapporté. Toutefois, une notification des événements indésirables, par les services demandeurs, est essentielle à la constitution d'une base de données de pharmacovigilance, afin de garantir la sécurité de nos patients en prévenant la survenue des EI. Certains EI sont difficiles à évaluer chez les patients comateux, d'où l'intérêt du STP et de la surveillance régulière des AED en cas d'utilisation de ces

médicaments. Le nombre de prélèvements a varié d'un seul à 10 prélèvements par patient. Il est, donc, nécessaire d'effectuer un STP régulier et à chaque modification de la dose afin d'atteindre des C_0 dans l'IT.

Parmi les prélèvements, 40 sur 61 (65%) correspondaient à une C_0/D_p inférieure aux valeurs recommandées suggérant, dans ce cas, la faible biodisponibilité des AED chez les patients comateux. Parmi ces 40 prélèvements, 55% correspondaient à une polythérapie antiépileptique et 45% à une monothérapie antiépileptique.

Ainsi, cette biodisponibilité basse, en cas de polythérapie, est très probablement inhérente à des interactions médicamenteuses nécessitant une adaptation posologique en s'aidant du STP. En cas de monothérapie antiépileptique, cette faible biodisponibilité, était probablement due à d'autres facteurs dont le non-respect des modalités d'administration par SNG.

Interactions médicamenteuses des antiépileptiques

Dans cette étude, il y avait une association d'au moins deux AED dans 42% des cas et une association à d'autres médicaments dans 85% des cas. En cas d'interaction d'ordre pharmacodynamique, la biodisponibilité d'un médicament et la C_0 ne sont pas modifiées. Parmi nos patients, trois étaient sous famotidine dont un était sous CBZ et deux sous PB. In vitro, la famotidine a un effet agoniste potentialisateur sur l'action antiépileptique au niveau du cerveau de la souris. Elle ne modifie pas les C_0 des AED [4].

En cas d'interaction d'ordre pharmacocinétique, la biodisponibilité et la C_0 de l'AED en question sont modifiées [5]. Ces interactions peuvent avoir lieu à divers niveaux :

- Absorption des AED étudiés : La coadministration de la solution d'alimentation entérale et des AED peut engendrer une baisse de leur absorption par interaction physicochimique [5].
- Biotransformations : Dans le tableau VI, sont citées les différentes voies métaboliques de biotransformation des AED [5].

Tableau 6 : Les différentes voies métaboliques de biotransformation des antiépileptiques étudiés [17]

	Oxydation	Conjugaison	Autres
Acide valproïque	CYP2C9*, CYP2C19 et autres	UGT (30-40%)	
Carbamazépine	CYP3A4*, CYP2C8, CYP1A2	UGT	
Phénobarbital	CYP2C9*, CYP2C19, CYP2E1		N-glucosidation et élimination rénale*

* voie majeure, CYP : cytochrome P450, UGT : uridine glucuronyl transférase

Le PB, la CBZ et la phénytoïne sont de puissants inducteurs enzymatiques. Les conséquences en sont une auto-induction du PB et de la CBZ et une induction enzymatique de l'AV.

L'induction enzymatique prend plusieurs jours avant son établissement complet [18]. Ainsi, une adaptation posologique est nécessaire consistant en une augmentation de la posologie du médicament affecté en s'aidant par le STP. En cas d'arrêt de l'administration de l'inducteur enzymatique, les concentrations plasmatiques du médicament induit augmentent avec une possibilité de survenue d'EI toxiques [5]. La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique des CYP2C9, 2C19 et 3A4/5 [5] était associée dans deux cas au PB, dans cette étude. Cet effet inducteur enzymatique a engendré une diminution de la C_0 de PB [5] dans les deux cas. Dans cette étude, il y avait, également, une association d'AV et d'imipénème dans sept cas. Cet ATB a un effet inducteur enzymatique sur l'uridine 5'diphosphoglucuronyltransférase (UDPT), substrat de l'UGT [3,5,6]. En effet, dans cinq cas sur sept, la C_0 de l'AV était infra-thérapeutique. Dans trois cas, l'AV était associé à l'hydrocortisone et ses C_0 étaient infra-thérapeutiques. En effet, l'hydrocortisone est un inducteur enzymatique du CYP2C9 et 3A4/5 [5].

L'AV est un inhibiteur enzymatique du PB et de la phénytoïne [5]. L'inhibition enzymatique est immédiate bien que sa magnitude augmente graduellement en parallèle avec la concentration sérique de l'agent inhibiteur. Les conséquences en sont une diminution du métabolisme du médicament affecté et une élévation de la concentration sérique. La conduite à tenir consiste en un abaissement de la posologie du médicament affecté en s'aidant par le STP. Le temps nécessaire à la disparition de l'inhibition enzymatique à l'arrêt de l'inhibiteur dépend de sa demi-vie et du médicament affecté [5].

En effet, dans cette étude, trois inhibiteurs enzymatiques ont été associés aux AED. Il s'agit de l'oméprazole, inhibiteur de la pompe à protons, est un inhibiteur enzymatique du CYP2C19, du fluconazole, puissant inhibiteur des CYP2C9, 2C19 et 3A4/5 et de la nifédipine est un inhibiteur modéré des CYP3A4/5. Ces inhibiteurs enzymatiques peuvent engendrer une élévation de la C_0 des AED malgré des D_p recommandées avec un risque de survenue d'EI [4,5,7,8].

Par ailleurs, les AED peuvent également interagir sur les médicaments associés. En effet, le PB est un puissant inducteur enzymatique qui peut induire le métabolisme des corticoïdes moyennant le CYP3A4/5 et le CYP2C9 [5] et de l'acénocoumarol par l'intermédiaire des CYP2C9 et engendrer une inefficacité de l'effet anticoagulant [5,7].

- Elimination rénale : Une surexpression de transporteurs protéiques membranaires des médicaments tels que les P-glycoprotéines (Pgp) et les Multidrug Resistance Proteins peut engendrer une augmentation de l'élimination urinaire des AED et des C_0 infra-thérapeutiques des AED. Les principaux inducteurs de cette surexpression des Pgp sont la rifampicine, la CBZ,

REFERENCES

1. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique : pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier, 2004.
2. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract* 2007; 24(1):14–9.
3. Vidal 2014 le dictionnaire. 90ème édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal, 2014.
4. Świąder MJ, Czuczwar SJ. Interaction of famotidine, an H2 histamine receptor antagonist, with conventional antiepileptic drugs in mice. *Pharmacol Rep* 2014;66(3):485–91.
5. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2014;16(4):409–31.
6. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev.* 2007;39(4):647–57.
7. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 5:S8-13.
8. http://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/inter_actions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf. [cited 2017 Feb 22]
9. Talavera S, Grasset L, Verdier E, Brunel P. Administration des médicaments par sonde de nutrition entérale : de l'audit de pratiques à l'élaboration d'outils pour aider le personnel soignant. [/data/revues/09850562/v26i3/S0985056212000313/](http://www.em-consulte.com/en/article/751906) [Internet]. 2012 Sep 13 [cited 2017 Feb 22]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/751906>.
10. Haute Autorité de Santé - Soins et surveillance des abords digestifs pour l'alimentation entérale chez l'adulte en hospitalisation et à domicile [Internet]. [cited 2017 Feb 22]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272139/en/care-and-monitoring-of-enteral-access-for-enteral-nutrition-in-adults-in-hospital-and-at-home.
11. Engle KK, Hannawa TE. Techniques for administering oral medications to critical care patients receiving continuous enteral nutrition. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 1999;56(14):1441–4.
12. Varela L, Jones E, Meguid MM. Drug-nutrient interactions in enteral feeding: a primary care focus. *Nurse Pract* 1997;22(6):98–104.
13. Miyagawa CI. Drug-nutrient interactions in critically ill patients. *Crit Care Nurse* 1993;13(5):69–72, 77–82, 84–90.
14. Lorent S, Liévin V, Ballarin A, Gossum AV, Preiser J-C. L'administration des médicaments par sonde d'alimentation entérale. *Réanimation* 2011;20(4):354–7.
15. Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(3):197–207.
16. Stegemann S. Drug administration via enteral tubing: an unresolved but increasing challenge. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12(2):159–61.