



# Pharmacovigilance

Rev Med Suisse 2011; 7: 71-4

**F. Livio  
J. Biollaz  
T. Buclin**

Drs Françoise Livio et Thierry Buclin  
Pr Jérôme Biollaz  
Division de pharmacologie  
et toxicologie cliniques  
Département de médecine  
CHUV, 1011 Lausanne  
francoise.livio@chuv.ch  
thierry.buclin@chuv.ch  
jerome.biollaz@chuv.ch

## Pharmacovigilance update

Main pharmacovigilance updates are reviewed. Rosiglitazone and sibutramine have been suspended due to cardiovascular risks. The safety profile of H1N1 vaccines is similar to the established profile of seasonal influenza vaccines. Paroxetine reduces the benefit of tamoxifen. The use of serotonergic antidepressants in pregnancy is still disputed. The risk of venous thromboembolism could be higher with oral combined contraceptives containing drospirenone compared to those containing levonorgestrel. Prolonged QT and PR intervals have been observed with saquinavir. The correct use of transdermal patches is reviewed with the example of rivastigmine. Aseptic meningitis is a rare adverse reaction of lamotrigine. An increased risk of fractures after long term use of proton pump inhibitors is suspected.

Les principales mises à jour en pharmacovigilance sont passées en revue. La rosiglitazone et la sibutramine sont suspendues pour risques cardiovasculaires. Le profil de sécurité des vaccins H1N1 apparaît comparable aux vaccins saisonniers. La paroxétine réduit le bénéfice du tamoxifène. Le sujet des antidépresseurs sérotoninergiques dans la grossesse est toujours d'actualité. Le risque thromboembolique des contraceptifs contenant de la drospirénone pourrait être supérieur à celui des contraceptifs de deuxième génération. Le saquinavir peut entraîner un allongement des intervalles QT et PR. Les précautions d'utilisation des patchs transdermiques sont revues avec la rivastigmine. La lamotrigine peut être à l'origine de rares cas de méningite aseptique. Une augmentation du risque de fracture sous inhibiteurs de la pompe à protons est suspectée.

La revue extensive de tous les sujets de pharmacovigilance évoqués en 2010 dépasserait le cadre de cet article et nous nous sommes délibérément focalisés sur les effets indésirables de médicaments largement utilisés. Ces risques, souvent faibles mais concernant de grands collectifs, sont parfois encore débattus, tel le risque de fracture sous inhibiteurs de la pompe à protons. Comme chaque année, 2010 a aussi été marquée par des suspensions d'autorisation : ainsi la rosiglitazone et la sibutramine ont finalement été considérées comme trop risquées, compte tenu des alternatives disponibles pour la première et du manque d'efficacité pour la seconde.

## SUSPENSION DE LA ROSIGLITAZONE POUR RISQUES CARDIOVASCULAIRES

Les risques cardiovasculaires de la rosiglitazone ont déjà été évoqués au moment de l'enregistrement en 1999.<sup>1</sup> En 2007, une méta-analyse a conclu à une augmentation de 43% du risque d'infarctus du myocarde sous rosiglitazone.<sup>2</sup> Le médicament est resté sur le marché, mais les mises en garde des autorités sanitaires ont eu un impact négatif sur les prescriptions. L'étude industrielle RECORD, requise par l'European Medicines Agency au moment de l'enregistrement, est finalement venue confirmer le risque cardiovasculaire en 2009.<sup>3</sup>

En septembre 2010, après moult controverses, la rosiglitazone est suspendue du marché européen, à deux ans de l'expiration du brevet! La pioglitazone, seule thiazolidinedione encore disponible en Europe, semble associée à un plus faible risque cardiovasculaire,<sup>4</sup> mais pourrait augmenter le risque de cancer vésical.<sup>5</sup> La rosiglitazone reste sur le marché américain pour des indications quasi confidentielles.

## SUSPENSION DE LA SIBUTRAMINE: UN RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DÉFAVORABLE

Après la fenfluramine, la dexfenfluramine et le rimonabant, la sibutramine a été suspendue en janvier 2010. Une efficacité limitée sur la perte pondérale, inférieure



à 4 kg sur deux ans sans bénéfice ultérieur, assortie d'une augmentation de 16% du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral est à l'origine de cette déception européenne.<sup>6</sup> L'orlistat reste donc l'unique traitement médicamenteux de l'obésité en Europe.

### VACCINS H1N1 : UN PROFIL DE SÉCURITÉ COMPARABLE AUX VACCINS DE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

Des vaccins contre la grippe A/H1N1 ont rapidement été mis sur le marché occidental dans le contexte de la pandémie en octobre 2009. En Suisse, trois vaccins adjuvantés ont été enregistrés (Pandemrix, Focetria, Celtura). En parallèle à la campagne de vaccination, un système de pharmacovigilance en temps réel a été mis sur pied par l'Institut suisse des produits thérapeutiques Swissmedic en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS), via Paniflow, formulaire électronique à la disposition des professionnels de la santé pour annoncer les effets indésirables des vaccins H1N1. Le rapport final de Swissmedic conclut à un profil d'effets indésirables à court terme similaire à celui du vaccin saisonnier, constitué avant tout de réactions locales et de symptômes pseudo-grippaux légers, ce qui concorde avec les données internationales.<sup>7-9</sup>

### TAMOXIFÈNE-PAROXÉTINE : UNE ASSOCIATION À ÉVITER

La prise de tamoxifène est associée à une réduction de la mortalité de 30% chez les patientes avec un cancer du sein positif pour les récepteurs aux œstrogènes.<sup>10</sup> On sait depuis quelques années que l'effet anti-œstrogène repose sur l'endoxifène (4-hydroxy-N-desméthyl tamoxifène), principal métabolite actif du tamoxifène. L'étape limitante de cette biotransformation est le cytochrome 2D6, caractérisé par un polymorphisme génétique;<sup>11</sup> les métaboliseurs lents ont ainsi des taux d'endoxifène plus bas et une tendance plus élevée à récidiver.<sup>12</sup> Les taux d'endoxifène sont également abaissés par les inhibiteurs du cytochrome 2D6, notamment les antidépresseurs sérotoninergiques, fréquemment prescrits chez les femmes sous tamoxifène pour traiter la dépression ou réduire les bouffées de chaleur induites par l'hormonothérapie.<sup>13</sup> Une étude récente portant sur 2430 patientes sous tamoxifène et antidépresseurs a montré que la paroxétine, inhibiteur puissant et irréversible du cytochrome 2D6, tend à annuler l'effet bénéfique attendu du tamoxifène sur la mortalité.<sup>14</sup> Cette interaction n'a pas été identifiée avec d'autres antidépresseurs, sous réserve d'un manque de puissance des études pour certaines molécules, notamment la fluoxétine, autre fort inhibiteur enzymatique.<sup>14,15</sup>

La paroxétine ne doit donc pas être prescrite à des patientes traitées simultanément par tamoxifène. Par principe de précaution, la fluoxétine devrait être également évitée, comme tous les inhibiteurs forts du cytochrome 2D6. Le citalopram, faible inhibiteur enzymatique, est une option thérapeutique envisageable lorsqu'un antidépresseur est indiqué.

### ANTIDÉPRESSEURS SÉROTONINERGIQUES ET GROSSESSE

La prévalence de la dépression dans la grossesse est d'environ 10% et jusqu'à 8% des femmes enceintes seraient exposées à un antidépresseur, le plus souvent un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS).<sup>16,17</sup>

Bien que les ISRS aient été largement étudiés dans la grossesse, une incertitude subsiste quant à une faible augmentation du risque de non-fermeture de septum cardiaque après exposition au premier trimestre à la paroxétine, la fluoxétine, voire à la sertraline, suggérant un effet de classe.<sup>16</sup> Une association entre un faible risque d'hypertension pulmonaire néonatale et l'exposition aux ISRS au-delà de la vingtième semaine de grossesse est également suspectée sur la base d'études rétrospectives.<sup>18,19</sup> En outre, un tiers des nouveau-nés exposés in utero aux ISRS jusqu'à l'accouchement présente des troubles de l'adaptation néonatale transitoires, généralement bénins, attribués à une imprégnation ou à un sevrage; le bénéfice à arrêter l'antidépresseur deux semaines avant l'accouchement est incertain.<sup>20,21</sup>

La dépression non traitée peut avoir un impact négatif sur la grossesse et ces incertitudes, tout au plus des risques faibles, ne viennent pas remettre en question les ISRS dans la grossesse lors d'indication étayée, mais incitent à la réserve dans des situations plus floues là où une approche non pharmacologique est généralement suffisante.

### DROSPIRÉNONE ET RISQUES THROMBOEMBOLIQUES

La contraception orale combinée à faible teneur en œstrogènes double le risque de base d'événement thromboembolique; l'incidence absolue reste néanmoins basse, de l'ordre de 0,8%. Le risque est maximal durant les trois premiers mois de traitement.<sup>22</sup>

Le type de progestatif module quelque peu le risque: les contraceptifs contenant du désogestrel ou du gestodène (troisième génération) sont associés à un risque environ deux fois plus élevé d'événement thromboembolique que les contraceptifs avec lévonorgestrel (deuxième génération).<sup>23</sup> Il existe une controverse concernant la drospirénone: deux études récentes<sup>23,24</sup> concluent à un risque proche des contraceptifs oraux de troisième génération, alors que deux études plus anciennes<sup>25,26</sup> et sponsorisées par l'industrie concluent à un risque équivalent aux contraceptifs de deuxième génération. Dans le doute, mieux vaut prescrire un contraceptif de deuxième génération en première intention, tout en gardant à l'esprit que les progestatifs seuls ou les stérilets hormonaux sont encore plus sûrs du point de vue du risque thromboembolique.<sup>23</sup>

### SAQUINAVIR ET ALLONGEMENT DES INTERVALLES QT ET PR

Le saquinavir, première antiprotéase du VIH mise sur le marché, doit être prescrit avec du ritonavir et d'autres antirétroviraux.

Un allongement peu marqué des intervalles QT (différence maximale moyenne 18 ms) et PR (différence maximale



moyenne 25 ms) a été observé chez des volontaires sains sous posologie standard; le QTc est néanmoins resté inférieur à 450 ms dans la majorité des cas (89%) et un intervalle supérieur à 500 ms n'a pas été mis en évidence.<sup>27</sup> Si ces modifications observées chez des sujets en bonne santé sont mineures, un impact plus marqué chez des malades polymédiqués ne peut pas être exclu. Les autorités sanitaires et le fabricant (Roche) recommandent dès lors d'effectuer un ECG avant et après l'initiation du saquinavir; le traitement est contre-indiqué en cas de QT long ou de troubles de la conduction. L'association avec d'autres substances allongeant le QT (méthadone, neuroleptiques, clarithromycine, amiodarone...) est à éviter.

Des allongements dose-dépendants des intervalles QT et PR mineurs ont également été observés chez des volontaires sains avec d'autres antiprotéases.<sup>28</sup> Une étude in vitro a montré que le lopinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir bloquent de manière dose-dépendante les canaux potassiques HERG (*human ether-a-go-go-related gene*),<sup>29</sup> blocage à l'origine de torsades de pointe in vivo. Des cas isolés mais bien documentés d'arythmies malignes sur QT allongé ainsi que des blocs cardiaques ont été rapportés avec l'atazanavir,<sup>30,31</sup> le lopinavir<sup>32</sup> et le nelfinavir.<sup>33</sup> Il semble donc que ce faible risque d'arythmie, limité à des sujets prédisposés, ne soit pas une exclusivité du saquinavir.

### RISQUES LIÉS À L'UTILISATION ERRONÉE DES PATCHS TRANSDERMQUES: L'EXEMPLE DE LA RIVASTIGMINE

La rivastigmine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase, a été enregistrée pour les démences légères à modérées des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Une formulation transdermique (4,6 mg/24 heures et 9,5 mg/24 heures) a été mise sur le marché en 2007.

Des cas de surdosage, suite à une utilisation erronée des patchs, ont été rapportés, dont quelques-uns avec issue fatale.<sup>7</sup> Le surdosage en rivastigmine entraîne une hyperstimulation parasympathique et se manifeste par des nausées, des vomissements, des diarrhées, des sudations, des hallucinations, une hypertension et parfois une bradycardie.

L'erreur la plus fréquente est l'oubli de retirer un patch et l'application de plus d'un patch en même temps. Les autres erreurs sont l'application sur un même site ou un site non recommandé, l'utilisation de patchs coupés ou des erreurs de doses.

Le patch de rivastigmine est prévu pour être appliqué une fois par jour sur une des zones définies de peau saine; le site d'application doit varier chaque jour pour éviter une irritation. L'absorption de rivastigmine augmente significativement en cas de lésion ou d'irritation cutanée, mais également si le patch est coupé ou en cas de vasodilatation (fièvre, couverture chauffante, bain chaud...), exposant le patient à un risque de surdosage. Le patch doit être retiré après 24 heures, avant d'appliquer le suivant, du fait qu'il contient encore de la substance active (un patch de 9,5 mg/24 heures contient en fait 18 mg de rivastigmine). Les patchs doivent être mis hors de portée des enfants qui peuvent s'intoxiquer, par voie orale ou transcutanée, y compris avec des patchs utilisés.

Ces recommandations et précautions générales s'appliquent aux autres dispositifs transcutanés, en particulier aux patchs de fentanyl (1 patch/72 heures), opiacé puissant et très utilisé. Des surdosages de fentanyl parfois mortels ont été rapportés lors d'utilisation erronée,<sup>34</sup> d'exposition accidentelle chez des enfants<sup>35</sup> ou lors d'abus chez des toxicomanes.<sup>36</sup>

La prévention des problèmes d'utilisation des patchs passe par une bonne information des patients, de leur entourage et des soignants. Leur apparence de simple emplâtre ne doit pas faire oublier le danger de leur contenu!

### LAMOTRIGINE: UNE CAUSE RARE DE MÉNINGITE ASEPTIQUE

La lamotrigine a été enregistrée comme antiépileptique et régulateur de l'humeur dans les troubles bipolaires. Quelques dizaines de cas de méningite aseptique sous lamotrigine ont été rapportés aux autorités sanitaires, faisant l'objet d'une mise en garde récente de la FDA.<sup>37</sup> Le tableau classique de méningite (céphalées, fièvre, nausées, vomissements, photophobie, rigidité nucale), parfois associée à un rash cutané ou à d'autres manifestations d'hypersensibilité, survient en général quelques jours après l'instauration du traitement (moyenne seize jours). L'arrêt de la lamotrigine est suivi d'une réversibilité rapide des troubles. La réexposition entraîne une réapparition rapide (moyenne cinq heures) des troubles, généralement plus sévères, ce qui suggère un mécanisme immuno-allergique.<sup>38-41</sup>

Cet effet indésirable apparaît rare, sous réserve qu'il pourrait être sous-diagnostiqué. Y penser donc, tout en excluant les causes non médicamenteuses de méningite.

### INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS ET RISQUE DE FRACTURE

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font partie d'une des classes de médicaments les plus prescrits, mais environ 40% des patients sont traités sans indication claire.<sup>42</sup>

Six études épidémiologiques rétrospectives concluent à une augmentation significative du risque de fractures de la hanche, de la colonne vertébrale ou du poignet, en particulier après utilisation prolongée d'IPP et/ou à dose élevée chez des sujets de plus de 50 ans.<sup>43</sup> Une malabsorption de minéraux et de vitamines sur achlorhydrie pourrait en être la cause. L'importance de ce risque, variable selon les études, reste encore à déterminer.

Par ailleurs, une possible augmentation du risque d'infection à *Clostridium difficile*, de pneumonie, voire de mortalité chez des patients institutionnalisés, secondaire à l'utilisation d'IPP a récemment été évoquée.<sup>44</sup> Des arguments qui, avec les coûts, sont une incitation à ne pas renouveler systématiquement une prescription d'IPP «prophylactique» chez des sujets à bas risque. A ce propos, signalons que l'interruption des IPP peut elle-même induire des épigastralgies de sevrage transitoires comme l'ont montré deux études récentes chez des volontaires sains.<sup>45,46</sup>



## CONCLUSION

Ces «nouveaux» risques d'effet indésirable sont faibles, preuve en est la difficulté à les mettre en évidence et les études parfois contradictoires. Toutefois, un effet indésirable rare peut être associé à une morbidité/mortalité significative lorsque la population est fortement exposée à l'agent causal. A un niveau individuel, un risque, même faible, ne se justifie que pour un traitement indiqué et utile pour le patient. Sans tomber dans le nihilisme thérapeutique... *less is sometimes more.* ■

## Implications pratiques

- Les effets indésirables graves ou inattendus doivent être annoncés, même s'ils ne sont que suspectés
- Les annonces sont à adresser à un des Centres régionaux de pharmacovigilance (Divisions de pharmacologie clinique de Lausanne, Genève, Berne, Bâle, Zurich et Centre régional de Lugano)
- Un formulaire d'annonce se trouve dans le Compendium suisse des médicaments et sur le site de Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch))

## Bibliographie

- 1 \*\* Cohen D. Rosiglitazone what went wrong. *Br Med J* 2010;341:530-4.
- 2 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- 3 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
- 4 Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010;304:411-8.
- 5 [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm)
- 6 James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
- 7 [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)
- 8 [www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON096841](http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON096841)
- 9 [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf)
- 10 Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- 11 Johnson MD, Zuo H, Lee KH, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:151-9.
- 12 Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23:9312-8.
- 13 Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: Implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:61-74.
- 14 \*\* Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: A population based cohort study. *Br Med J* 2010;340:c693.
- 15 Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, et al. Breast cancer recurrence risk related to concurrent use of SSRI antidepressants and tamoxifen. *Acta Oncol* 2010;49:305-12.
- 16 \* Ellfolk M, Malm H. Risks associated with in utero and lactation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Reprod Toxicol* 2010;30:249-60.
- 17 Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: A multisite study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:194.e1-e5.
- 18 Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
- 19 Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: An update using Swedish data. *Psychol Med* 2010;40:1723-33.
- 20 Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, et al. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:173-6.
- 21 Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF. A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:471-9.
- 22 [www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01243/index.html?lang=fr](http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01243/index.html?lang=fr)
- 23 Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *Br Med J* 2009;339:b2890.
- 24 Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: Results of the MEGA case-control study. *Br Med J* 2009;339:b2921.
- 25 Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European active surveillance study on oral contraceptives based on 142 475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-54.
- 26 Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587-93.
- 27 Healthcare professional communication. Swissmedic, Roche Pharma 08/01/2010.
- 28 [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)
- 29 Anson BD, Weaver JGR, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005;365:682-6.
- 30 Ly T, Ruiz ME. Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:e67-8.
- 31 Gallagher DP, Kieran J, Sheehan G, et al. Ritonavir-boosted atazanavir, methadone, and ventricular tachycardia: 2 case reports. *Clin Infect Dis* 2008;47:e36-8.
- 32 Yotsumoto M, Kitano K, Saito H. Bradycardia-tachycardia syndrome induced by lopinavir-ritonavir in a patient with AIDS. *AIDS* 2005;19:1547-53.
- 33 Landovitz RJ, Sax PE. Symptomatic junctional bradycardia after treatment with nelfinavir. *Clin Infect Dis* 1999;29:449-50.
- 34 Anonymous. Fentanyl patches: Preventable overdose. *Prescrire International* 2010;19:22-5.
- 35 Teske J, VVeller JP, Larsch K, et al. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med* 2007;121:147-51.
- 36 Carson HJ, Knight LD, Dudley MH, et al. A fatality involving an unusual route of fentanyl delivery: Chewing and aspirating the transdermal patch. *Leg Med* 2010;12:157-9.
- 37 [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm221847.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm221847.htm)
- 38 \* Lam GM, Edelson DP, Whelan CT. Lamotrigine an unusual etiology for aseptic meningitis. *Neurologist* 2010;16:35-6.
- 39 Boot B. Recurrent lamotrigine-induced aseptic meningitis. *Epilepsia* 2009;50:967-70.
- 40 Maniyar F, Rooney C, Lily O, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome presenting as aseptic meningitis. *J Neurol* 2009;256:1190-1.
- 41 Green MA, Abraham MN, Horn AJ, et al. Lamotrigine-induced aseptic meningitis: A case report. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:159-61.
- 42 Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, et al. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci* 2005;50:2307-11.
- 43 [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm)
- 44 Bell JS, Strandberg TE, Teramura-Gronblad M, et al. Use of proton pump inhibitors and mortality among institutionalized older people. *Arch Intern Med* 2010;170:1604-5.
- 45 \* Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
- 46 Niklasson A, Lindström L, Simrén M. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1531-7.

\* à lire

\*\* à lire absolument