

## La pharmacovigilance en Suisse

*Chantal Violand et Rudolf Stoller,  
Centre national de Pharmacovigilance, Swissmedic*

Toute administration de médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables, dont un grand nombre est détecté durant le développement clinique de la substance. Une surveillance attentive reste indispensable pour l'identification de nouveaux risques après l'introduction d'un produit sur le marché. Cet article présentera la place et la structure du réseau de pharmacovigilance en Suisse à l'aide de quelques exemples d'actualité.

### ***A quoi sert la pharmacovigilance ?***

La pharmacovigilance a de nombreuses implications pour la protection de l'individu exposé à une thérapeutique, ainsi qu'à l'échelle de la santé publique. Elle permet la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables médicamenteux, notamment lors d'une nouvelle introduction.

Après sa mise sur le marché, le médicament est en effet administré à une population beaucoup plus large que lors du développement clinique (femmes en âge de procréer, enfants, personnes âgées), susceptible de présenter de multiples comorbidités, donc de recevoir nombreux autres traitements, avec un risque accru d'interactions. C'est alors que des effets indésirables plus rares, ou surve-

nant après un traitement à long terme, peuvent être identifiés.

### **Définition et structure du réseau Suisse**

#### ***Bases légales et organisation***

La pharmacovigilance a été réorganisée en Suisse avec la création de l'Institut Swissmedic, né de la fusion de l'OICM (Office intercantonal du contrôle des médicaments) et de l'unité produits thérapeutiques de l'OFSP (Office fédéral de la santé publique) ainsi que l'entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2002 de la nouvelle loi sur les produits thérapeutiques (LPTh). La dénomination « produits thérapeutiques » englobe les produits de synthèse et de biotechnologie, phytosanitaires, de médecine complémentaire, biologiques tels que vaccins/sang, ainsi que les dispositifs médicaux (1). Cette nouvelle loi détermine les droits et les devoirs des différentes parties impliquées, y compris la nouvelle obligation d'annoncer pour les professionnels de la santé (2), soit toute personne autorisée à prescrire, dispenser ou utiliser des produits thérapeutiques (médecin, pharmacien, infirmière, etc.). L'ordonnance sur les médicaments (3) définit en-

suite les procédures à suivre, à savoir les effets indésirables à annoncer, les délais et les moyens. Ces procédures diffèrent selon la catégorie de produits thérapeutiques concernée.

#### ***Que faut-il notifier et dans quels délais ?***

Selon la définition de l'« International Conference on Harmonization » (4, 5), toute réponse nocive ou non recherchée à un produit thérapeutique doit être considérée comme un effet indésirable médicamenteux. Il est à noter que la seule suspicion clinique est suffisante pour notifier un effet indésirable, la confirmation d'une relation de cause à effet entre l'événement observé et le médicament n'est pas indispensable.

Ainsi, doivent être annoncés les effets indésirables graves, encore inconnus ou insuffisamment documentés dans l'information professionnelle du médicament concerné, de même que ceux revêtant une importance médicale particulière (Tableau 1).

Les cas d'abus (prise prolongée injustifiée, à dose excessive ou au mépris de l'indication médicale), de dépendance et de toxicomanie doivent faire l'objet d'annonces au même titre que les effets indésirables.

Tableau 1 : Effets indésirables graves.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décès.</li> <li>• Risque potentiellement létal.</li> <li>• Hospitalisation ou prolongation de celle-ci.</li> <li>• Handicap sérieux ou permanent.</li> <li>• Autres cas jugés médicalement importants (par ex. hypoglycémie, échec de vaccination ou toute situation où l'intervention médicale a permis d'éviter les conséquences néfastes).</li> </ul>
---

Il en est de même des complications observées en présence de médicaments non enregistrés ou illégaux (p. ex: ischémie cérébrale consécutive à la prise d'une préparation contenant de l'éphédrine commandée par internet, etc.).

Les défauts de qualité des médicaments (inhomogénéités, dépôts,

coloration) et des emballages ou les erreurs d'étiquetage doivent également être rapportés au plus vite afin que les mesures nécessaires soient prises.

Les effets indésirables graves doivent être annoncés dans un délai de **15 jours** après leur identification. Ceux dénués de critère de gravité peuvent être déclarés dans les **60 jours**.

### Rédiger une annonce et évaluer l'imputabilité

L'annonce d'un effet indésirable se fait au moyen du formulaire jaune encarté dans cet article, dans le Compendium Suisse des Médicaments, et disponible dans les centres régionaux de pharmacovigilance ou auprès de Swissmedic. L'imputabilité (causalité) est évaluée principalement sur la base de la chronologie, des propriétés pharmacologiques des substances, des possibles diagnostics différentiels et de l'évolution de l'ef-

fet indésirable à l'arrêt du traitement (« dechallenge »).

Ces informations essentielles (début et fin de l'effet indésirable, signes associés, examens complémentaires, comorbidités relevantes, mesures prises) et les traitements concomitants doivent donc être scrupuleusement mentionnés afin que le centre régional puisse déterminer l'imputabilité du ou des médicament(s) suspecté(s). Les numéros de lots sont également importants lors de problème de qualité, de vaccin, ou de réaction allergique. Une fois complété, le formulaire doit être envoyé au centre régional de pharmacovigilance. Selon l'évolution de l'effet indésirable, l'envoi d'une catamnèse peut s'avérer important.

### Le réseau suisse de pharmacovigilance

Les six centres régionaux de

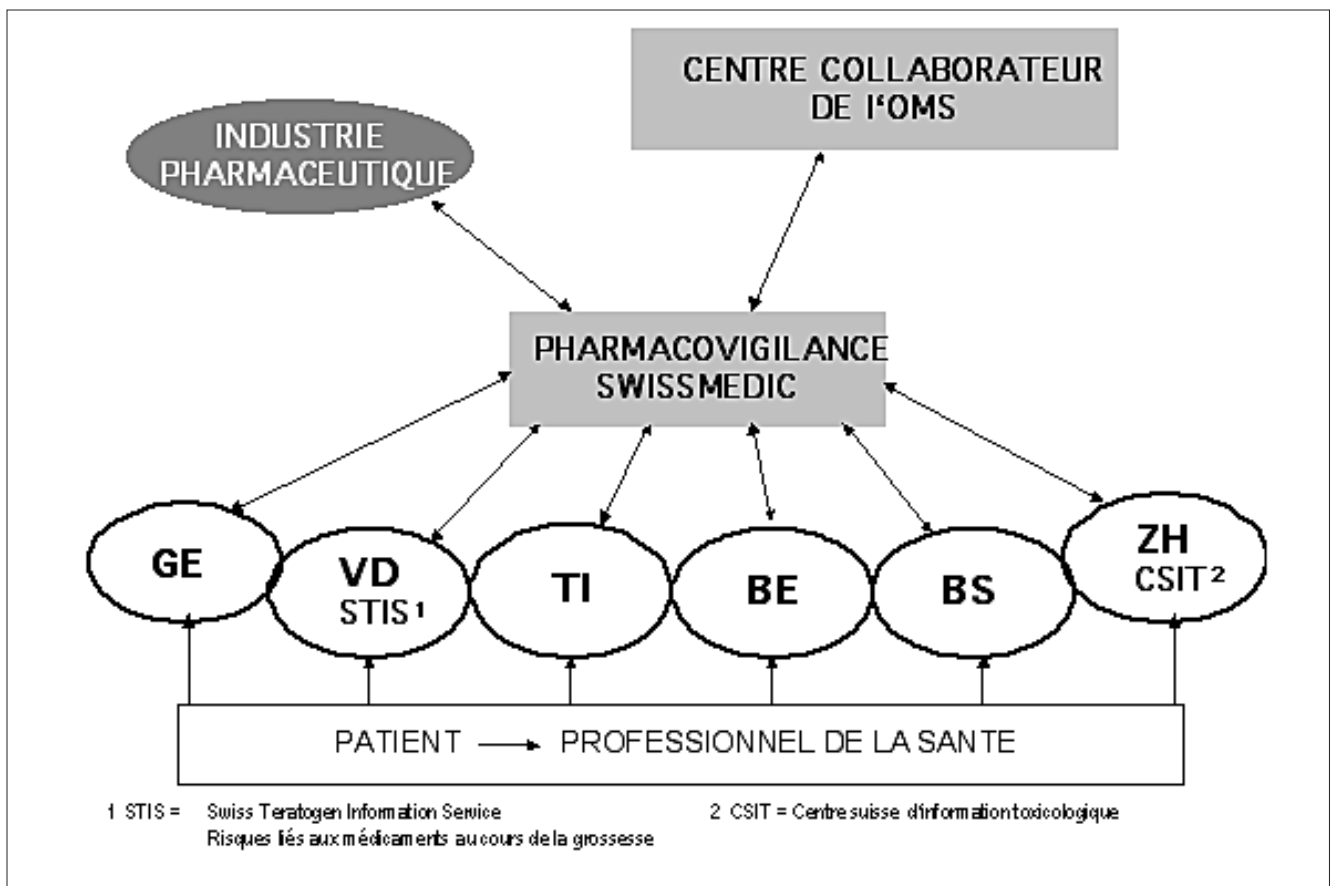


Figure 1 : Réseau suisse de pharmacovigilance

pharmacovigilance (Figure 1) sont rattachés à un service universitaire de pharmacologie et de toxicologie cliniques. Leur position indépendante et intermédiaire entre les autorités et les firmes concernées garantit tant l'anonymat des professionnels de la santé et des patients que l'objectivité de l'analyse de l'imputabilité médicamenteuse. Ils envoient dans la semaine un commentaire sur l'effet indésirable à l'annonceur. Ils sont également à la disposition des professionnels de la santé pour toute question relative aux médicaments et à la pharmacothérapie au sens large.

Les annonces sont ensuite évaluées au centre national de pharmacovigilance de Swissmedic afin de déterminer si un signal doit leur être associé, puis sont incluses dans la banque de données nationale.

Enfin, en qualité de membre actif du « WHO Programme for International Drug Monitoring », Swissmedic transmet toutes les annonces au « Uppsala Monitoring Centre » de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dont la base de données contient plus de 3 millions d'annonces.

Les entreprises pharmaceutiques concernées par le médicament incriminé reçoivent les annonces d'effets indésirables graves ou inconnus. De leur côté, elles sont également soumises à l'obligation d'annoncer les effets indésirables à Swissmedic selon les mêmes critères et dans les mêmes délais.

Le nombre d'annonces reçues annuellement est en constante augmentation, 60 % provenant des centres régionaux de pharmacovigilance en 2003.

Durant cette même année, 3'041 annonces ont été reçues, portant sur 5'707 effets indésirables dont 1'932 (64 %) ont été jugées « graves » ou « médicalement relevants » (Tableau 2).

La codification des effets indésirables s'effectue selon la terminologie de l'OMS qui regroupe les différents

Table 2 : Annonces d'effets indésirables durant l'année 2003

Nombre total d'annonces	3'041
Nombre total d'effets indésirables	5'707
Annonces « graves » (" serious ")	1'095 (36 %)
Annonces « médicalement relevants » (" medically important ")	837 (28 %)
Annonces « non graves » (" non serious ")	1'109 (36 %)

effets indésirables selon les systèmes organiques concernés (SOC = System Organ Classes). En 2003, les atteintes d'ordre général ont été les plus représentées (13.3%). Cette catégorie comprend les effets indésirables non spécifiques à un système tels que syndrome de sevrage, fatigue, douleurs, augmentation de taux plasmatiques d'une substance ou œdèmes et syncopes non attribuables à une origine cardiaque ou neurologique respectivement. Vient ensuite les atteintes digestives (10.3 %) suivies des effets indésirables cutanés (10.1 %) et neurologiques (10 %).

La base de données suisse contient actuellement plus de 20'000 annonces d'effets indésirables qui ont permis d'identifier d'importants signaux et de prendre ainsi les mesures nécessaires.

Tableau 3 : Caractéristiques d'un signal

- Nouveau risque médicamenteux suspecté.
- Changement de nature d'un effet indésirable connu :
  - sévérité ;
  - spécificité ;
  - fréquence.
- Nouveau facteur de risque.
- Problème relatif à l'utilisation ou la prescription d'un médicament.

## Signaux et conséquences

Le terme « signal » fait référence à une information qui relate un lien possible entre un effet indésirable et un médicament, lien jusqu'alors inconnu ou insuffisamment documenté. En d'autres termes, il s'agit d'identifier de nouveaux risques médicamenteux qui doivent être confirmés ou réfutés par une évaluation exhaustive (Tableau 3). Ainsi, il peut s'avérer que des risques documentés, particulièrement des facteurs de risque, soient insuffisamment connus dans la pratique quotidienne (par ex. biguanides et survenue d'une insuffisance rénale  $\Rightarrow$  acidose lactique, amiloride  $\Rightarrow$  QT prolongé/TdP). Au contraire, il se peut qu'un risque connu pour un groupe de substances soit insuffisamment documenté au moment de la mise sur le marché d'un médicament apparenté (par ex. différents contraceptifs hormonaux – risque thrombo-embolique).

Il faut habituellement plus d'une seule annonce pour générer un signal mais tout dépend de la gravité de l'effet indésirable et de la nature de l'information à disposition. Chaque annonce est donc examinée en détail. Les conséquences de l'identification d'un signal sont variables. La mesure la plus fréquente est l'adaptation de la notice d'information du médicament, essentiellement les rubriques « précautions », « effets indésirables » et « interactions » ; un retrait du marché de la substance peut être requis dans certains cas. Selon la nature ou la gravité de ces nouvelles données, un courrier rédigé conjointement avec la firme concernée ("Dear Healthcare Professional Letter") est adressé aux professionnels de la santé (6) et des articles publiés dans la presse médicale ainsi que sur le site internet de Swissmedic.

Finalement, différentes annonces rapportent des informations qui pourraient correspondre à un signal sans que celui-ci ait été confirmé, telles que dépression et alendronate, néphrite interstitielle irréversible et lithium, atteintes hépatiques cholestatiques et amlodipine.

## Actualités de pharmacovigilance

**Coxibes et naproxène : événements cardiovasculaires.**

**Rofécoxibe - Vioxx® retiré du marché**

Le *rofécoxibe* (Vioxx®) est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des coxibes (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) qui a été retiré du marché mondial début octobre 2004 suite à l'analyse des résultats intermédiaires de l'essai clinique APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx). Cette étude prospective, randomisée contre placebo, évaluait l'efficacité du rofécoxibe dans la prévention des récidives de polypes colorectaux chez des patients aux antécédents d'adé-

nomes colorectaux. Elle a révélé un risque accru d'événements cardiovasculaires (y compris infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) par rapport au placebo chez des patients prenant 25 mg/j de rofécoxibe durant plus de 18 mois.

Une augmentation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires est aussi à l'origine de l'interruption de deux autres essais cliniques avec le *célécoxibe* et le *naproxène* respectivement, après évaluation de leurs résultats intermédiaires. Les données détaillées de ces analyses ne sont pas encore disponibles auprès de Swissmedic au moment de la rédaction de cet article.

L'incidence exacte des événements cardiovasculaires n'est pas encore clairement établie et les annonces spontanées d'effets indésirables ne permettent pas de confirmer les risques dont l'incidence de base est relativement élevée dans la population non traitée.

Le risque de survenue d'événements cardiovasculaires a fait l'objet de nombreuses communications aux professionnels de la santé ainsi qu'au public et le profil de sécurité de ces différentes substances est en cours d'évaluation. On attend de plus amples informations à ce sujet dès que les données détaillées des essais cliniques seront parvenues à Swissmedic. Des recommandations, régulièrement actualisées, à l'intention des prescripteurs et des patients sont toutefois déjà disponibles sur son site Internet ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)).

**Interaction répaglinide-gemfibrozil : risque d'hypoglycémie**

L'administration concomitante de ces deux substances a contribué à la survenue d'épisodes sévères d'hypoglycémie, attribuables à une interaction pharmacocinétique due à l'inhibition du métabolisme du répaglinide par le gemfibrozil, qui ralentit la demi-vie d'élimination de l'hypoglycémiant et multiplie par huit l'exposition de l'organisme. La pres-

cription simultanée de ces deux substances a depuis lors été contre-indiquée.

**Méthadone : prolongation de l'intervalle QTc et torsade de pointes**

La méthadone est un opioïde synthétique prescrit comme adjuvant lors du sevrage à l'héroïne et comme traitement de second choix des douleurs aiguës et chroniques, principalement chez des patients atteints de cancers. Le réseau de pharmacovigilance suisse a permis d'identifier des cas de torsade de pointes et de prolongation du QT entre avril 2001 et août 2003. Tous les patients concernés relevaient d'une substitution aux opiacés. Un ou plusieurs facteurs de risque ou comorbidités relevantes ont été identifiés dans la quasi-totalité des annonces, tels que QT long congénital, la présence de bloc atrio-ventriculaire et bradycardie, ainsi que des troubles électrolytiques (hypomagnésémie, hypokaliémie). De nombreux patients étaient séropositifs pour le HIV et/ou présentaient une hépatite virale, cette dernière pouvant altérer la métabolisation de la méthadone. Dans quelques cas, des interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (inhibition du CYP 3A4) étaient envisageables avec des antidépresseurs, des antibiotiques, des antifongiques ou des inhibiteurs de la protéase. Une prise de cocaïne, connue pour prolonger le QT, a également été suspectée à deux occasions.

Ces informations ont été publiées à l'intention des professionnels de la santé et les rubriques « précautions », « effets indésirables » et « interactions » des notices d'information des médicaments concernés ont été adaptées en conséquence.

**Pergolide : valvulopathies**

Des cas de valvulopathies affectant une ou plusieurs valvules (aortique, mitrale et tricuspide) ont été signalés en Suisse et à l'étranger sous

dérivés de l'ergotamine dans le traitement de la maladie de Parkinson notamment. La situation de certains patients s'est améliorée à l'arrêt du traitement mais un remplacement valvulaire s'est avéré nécessaire dans deux cas. Là aussi, la notice d'information a été modifiée en conséquence.

### ***Kava-Kava, kavaine – hépatites***

La racine de kava-kava, variété de poivrier, est utilisée depuis très longtemps en Polynésie. On se sert d'extraits standardisés en phytothérapie, principalement pour traiter les états d'anxiété, de tension et d'agitation nerveuse. Depuis 1998, le centre de pharmacovigilance de Swissmedic a eu connaissance de six cas de lésions hépatiques en relation avec des préparations à base de kava-kava, dont quatre graves, un des patients ayant dû subir une greffe hépatique (7). Toutes ces annonces concernaient l'extrait acétonique, le plus utilisé en Suisse. En 2000, la Suisse a été l'un des premiers pays européens à réexaminer l'autorisation pour les préparations contenant un extrait acétonique, à la suite de quoi elle a été suspendue avant d'être définitivement révoquée en 2001. L'évaluation des données mondiales a montré un risque de lésions hépatiques graves, voire mortelles, avec les médicaments à base d'extraits alcooliques, de kavaine ou de teinture mère de kava-kava, ainsi qu'avec les dilutions homéopathiques de Piper methysticum jusqu'à D6 incluse. L'autorisation de commercialisation de ces produits a donc été retirée début 2003.

### ***Nefazodone : hépatites***

A l'échelle mondiale, 109 atteintes hépatiques graves ont été rapportées pour plus de 8 millions de patients exposés, dont 23 cas d'insuffisance hépatique, 16 ayant résulté en une transplantation ou un décès. La substance a été retirée du

marché européen ainsi que suisse début 2003.

### ***Benzbromarone : hépatites***

La benzbromarone est un uricosurique avec lequel des cas isolés de lésions hépatiques graves, surtout hépatocellulaires, ont été signalés en Europe et au Japon, entraînant une adaptation de la notice du produit et une information des professionnels de la santé en 1996 déjà. Malgré ces mesures, trois nouveaux cas de lésions hépatiques graves ont été annoncés en Suisse entre 2002 et 2003, deux hépatites fulminantes et une insuffisance hépatique grave. Deux patients sont décédés tandis que le troisième a dû subir une transplantation. La substance a été retirée du marché.

### ***Divers***

De nombreux autres signaux confirmés mériteraient également d'être rapportés : érythroblastopénie ("pure red cell aplasia") sous érythropoïétine ayant mené à contre-indiquer son administration sous-cutanée ; glaucome et hyperthermie sous topiramate ; risque augmenté de survenue de cancer du sein, de maladie coronarienne, d'accident cérébrovasculaire, de thrombo-embolie et de démence sous substitution hormonale à long terme (différents groupes de l'étude Women's Health Initiative – WHI) ; risque de suicide chez les patients de moins de 18 ans traités par SSRI ; accidents cérébrovasculaires sous rispéridone et olanzapine chez les personnes âgées atteintes de démence. La liste est loin d'être exhaustive. La plupart de ces signaux ont fait l'objet de communications sur le site de Swissmedic.

## **Quelques substances sous la loupe en 2004**

Il s'agit de signaux actuels, certains confirmés, d'autres en cours d'investigation. Toute annonce d'ef-

## **PHARMA-FLASH Volume 31, N°5-6, 2004**

fet indésirable en relation avec ces substances serait donc très utile.

### ***Tizanidine : interaction avec la fluvoxamine et les inhibiteurs du CYP 1A2***

Une interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre la tizanidine et la fluvoxamine, puissant inhibiteur du CYP 1A2 est décrite (8). Il faut donc s'attendre à ce que l'administration simultanée d'autres inhibiteurs de ce cytochrome (fluvoxamine, antiarythmiques – amiodarone, propafénone –, fluoroquinolones) entraîne une accumulation de la tizanidine et donc des effets indésirables dose-dépendants (hypotension, bradycardie, somnolence, etc.). L'association tizanidine-fluvoxamine a par conséquent été contre-indiquée et la prudence recommandée lorsque la tizanidine est associée à un inhibiteur du CYP 1A2.

### ***Tégaserod : graves diarrhées, colites ischémiques – autres ischémies ?***

Le tégaserod est un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>4</sub>), administré dans le traitement symptomatique du syndrome du colon irritable avec constipation. Des épisodes de diarrhées « graves » (ayant induit hypovolémie, hypotension, recours aux perfusions et hospitalisation) ont été identifiés sur la base d'essais cliniques et de rapports postmarketing. Quelques colites ischémiques ont également été signalées et la notice d'information du produit a été adaptée en conséquence aux USA et au Canada. Des cas de diarrhées « graves » ont également été rapportés en Suisse mais pas de colite ischémique quoique, par analogie, le profil pharmacologique de la substance (agoniste partiel 5HT-4) pouvant l'expliquer, un cas d'ischémie périphérique (9) et un cas d'angor aient été rapportés.

### ***Ezétimibe: atteintes hépatiques et musculaires***

La question de possibles atteintes hépatiques et musculaires se pose sous ézétimibe en monothérapie. Par ailleurs, en association avec des statines il pourrait contribuer à l'élévation des CK, voire à la survenue de rhabdomyolyse, par le biais d'une interaction mal identifiée comme la glucuronidation (ézétimibe et atorvastatine) ou l'"organic anion transporting polypeptide type 2" (OATP2), un médiateur du transport hépatique dont de nombreuses statines sont les substrats.

En Allemagne, le réseau de pharmacovigilance signale 15 annonces de myopathies sous ézétimibe, dont 10 cas de coadministration avec une statine. Quinze autres atteintes hépatiques ont également été signalées, cinq qualifiées d'« hépatites » et trois accompagnées d'une élévation des CK (10, 11).

En Suisse, une atteinte hépatique et 10 atteintes musculaires ont été rapportées sous ézétimibe en monothérapie. En association avec une statine, on connaît 5 atteintes hépatiques, 2 atteintes hépatiques et musculaires et 8 atteintes musculaires.

### ***Interaction brivudine-capécitabine***

La brivudine est un analogue nucléoside utilisé dans le traitement de l'herpes zoster. Elle ne doit en aucun cas être associée aux substances suivantes : 5-fluorouracil, y compris ses préparations topiques (Fluoro-uracil ICN<sup>®</sup>, Fluorouracil Bigmar<sup>®</sup>, Efudix<sup>®</sup>), autres 5-fluoropyrimidines comme la flucytosine (Ancotil<sup>®</sup>), autres pro-médicaments, par exemple capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>), floxuridine,

tégafur, ainsi que toute autre préparation contenant ces principes actifs. Afin d'éviter une accumulation et une toxicité accrue du 5-FU et de substances analogues, un délai d'au moins 4 semaines s'impose entre la fin d'un traitement de brivudine et le début d'une thérapie à base de 5-fluoropyrimidine, le métabolite principal de la première étant un inhibiteur irréversible de la dihydropyrimidine-déshydrogénase.

Une annonce récente a rapporté une intoxication gravissime à la capécitabine suite à son administration concomitante à celle de brivudine. D'importantes mesures de précautions (par ex. mise en garde sur l'emballage) et d'information des spécialistes avaient été prises lors de l'enregistrement de la brivudine en Suisse en 2003 ; elles ont été renforcées suite à ce rapport.

### ***Vaccin contre Neisseria meningitidis du sérotype C***

On a observé ce printemps des manifestations neurologiques à l'occasion de la vaccination prophylactique contre la méningite C de plus de 8'000 recrues, dont 3 ont présenté des épisodes convulsifs ayant nécessité une hospitalisation dans les 5 heures. Dans 2 cas sur 3, une prophylaxie contre la diphtérie et le tétanos avait été associée à la vaccination. Les convulsions (mécanisme inconnu) correspondent à des effets indésirables très rares des deux produits concernés. On n'a pas identifié de problème de qualité et plus aucun cas similaire n'a été observé par la suite. Swissmedic surveille étroitement ce problème et toute complication neurologique en relation avec des vaccins doit donc être annoncée.

### **Que retenir ?**



Le réseau suisse de pharmacovigilance repose pleinement sur les professionnels de la santé qui sont quotidiennement au contact des patients et par conséquent les plus à même d'identifier de nouveaux risques médicamenteux.

- Les professionnels de la santé ont l'obligation légale (LPTh, OMéd) d'annoncer les effets indésirables graves, inconnus et jugés médicalement pertinents.
- Le profil de sécurité des nouveaux médicaments est imparfaitement connu.
- La seule suspicion clinique est suffisante pour notifier un effet indésirable. Il ne faut pas attendre la confirmation d'une relation de cause à effet entre l'événement observé et le médicament.
- Ce sont la quantité et la qualité des annonces qui permettent l'identification de risques et la mise en place de mesures indispensables à la protection de l'individu et des populations.
- L'objectif que doit partager l'ensemble des professionnels impliqués dans le développement, la fabrication, la commercialisation et la dispensation des médicaments est l'amélioration constante de la sécurité d'emploi des médicaments.

**Références :**

1. Base de données du centre national de pharmacovigilance, Swissmedic.
2. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT art. 59 al.3).
3. Ordonnance sur les médicaments (OMéd art. 35 à 39).
4. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches: Report of CIOMS Working Group V.
5. ICH Topics and Guidelines E2A (Clinical Safety) et E2D (Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting) [www.ich.org](http://www.ich.org)
6. Dear Health Care Professional Letters des firmes concernées – [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)
7. Escher. BMJ 2001 ; 322 : 139.
8. Granfors. Clin Pharmacol Ther 2004 ; 75 : 331.
9. Bertoli. Eur J Clin Pharmacol 2003 ; 58 : 717.
10. Deutsches Ärzteblatt 2004, A959.
11. Fux. Ann Intern Med 2004 ; 140 : 671.

Les auteurs remercient Christine Lucas pour sa précieuse contribution à cet article  
Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

**Rédacteur responsable :** Dr. J. DESMEULES – E-mail : [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction :** Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction :** Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022) 382 99 40 - Email : [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements :** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.  
Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - E-mail : [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch).

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel : Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants : FS 25.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2004 -Genève