

Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates

Depuis 2004 Novartis a émis plusieurs avertissements concernant un lien potentiel entre le pamidronate disodique (Arédia®), l'acide zolédronique (Zometa®) et l'ostéonécrose des maxillaires (1-3).

Depuis l'automne 2004, les Hôpitaux Universitaires de Genève ont transmis à Swissmedic treize rapports de pharmacovigilance concernant des ostéonécroses maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates, aussi bien pour des complications néoplasiques (10 cas) que pour une ostéoporose (3 cas). Etaient impliqués l'acide zolédronique (7 cas), le pamidronate (7 cas) et l'alendronate (Fosamax®, 3 cas). Un patient avait reçu de l'etidronate (Didronel®) et un autre du clodronate (Ostac®) puis successivement du pamidronate et du zolédronate par voie intraveineuse. Deux patients ostéoporotiques avaient reçu uniquement de l'alendronate per os. La durée de traitement variait de 6 mois à 7 ans.

La littérature médicale a rapporté plus d'une centaine de cas similaires. En février 2005, Novartis Pharma Suisse avait enregistré 875 cas associés à la prise de pamidronate ou de zolédronate dans le monde.

Comment poser le diagnostic ?

- Œdème ou infection des gencives ;
- fistules muqueuses ou cutanées avec écoulement purulent ;
- perte ou déchaussement d'une dent ;
- retard de cicatrisation après extraction dentaire ;
- exposition de l'os maxillaire, friable, crayeux, souvent surinfecté ;
- perte de sensation ou lourdeur de la mâchoire ;
- douleurs d'un maxillaire (pas toujours présentes).

Quel est le risque ?

Les complications incluent la progression des lésions avec perte de substance, névralgies, déchaussement dentaire, surinfection et éventuellement mutilation de la face.

Quelles précautions proposer ?

Avant d'introduire un bisphosphonate

Peser l'indication ; il convient de réserver les bisphosphonates aux cas d'ostéoporose avérée (éviter l'ostéopénie simple) et, chez les patients dont l'espérance de vie est bonne, de limiter la durée du traitement.

Pratiquer ou faire pratiquer par le dentiste un bilan de recherche de foyer bucco-dentaire et un examen approfondi de la cavité buccale et soigner toute pathologie bucco-dentaire avant d'initier le traitement. Le status parodontal et les lésions périapicales devront être scrupuleusement évalués et toute pathologie bucco-dentaire éliminée avant d'initier le traitement.

Informers le patient de cette complication rare mais grave et documenter son consentement.

Pendant le traitement de bisphosphonates

Examiner au moins deux fois par an la cavité buccale à la recherche d'un œdème de la muqueuse, de lésions indolentes ou de déchaussement dentaire.

Eviter les interventions dentaires invasives pendant et après un traitement par bisphosphonates, y compris la pose d'implants.

En cas d'ostéonécrose

Dentistes et chirurgiens maxillo-faciaux proposent différents traitements conservateurs et palliatifs des lésions. Leur base est empirique et il n'est à ce jour pas possible de documenter leur efficacité sur la base de données contrôlées.

L'indication à une intervention de chirurgie buccale doit être posée avec beaucoup de prudence, y compris l'exérèse chirurgicale de l'os nécrosé chez les patients ayant développé une ostéonécrose. Une telle intervention *peut en effet favoriser l'extension du processus de nécrose*. Il faut tenir compte de l'espérance de vie du patient dans l'évaluation de chaque cas ; la situation est en effet très différente chez un patient en bon état général hormis son ostéoporose ou lors de

soins de confort pour cancer avancé. Dans tous les cas, le médecin traitant doit évaluer l'indication au traitement et comparer le bénéfice escompté aux risques encourus.

Où s'adresser ?

La prévention et la prise en charge des problèmes maxillaires en liaison avec les bisphosphonates implique une *bonne collaboration entre le médecin et le dentiste*. Le recours au spécialiste peut s'avérer nécessaire, que ce soit pour un bilan initial, une aide à la décision ou à la détection ou pour la prise en charge de lésions suspectées.

L'Ecole de médecine dentaire (tél. 022 382 91 69) et le Service de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie buccale des HUG (tél. 022 372 80 02) ainsi que le Service de stomatologie et médecine dentaire de la PMU du CHUV (tél. 021 314 47 47) sont à disposition pour les patients qui nécessiteraient un avis spécialisé.

Recensement des patients atteints d'ostéonécrose des maxillaires associée à la prise de bisphosphonates

La lutte contre l'ostéoporose dans la population vieillissante et une médecine oncologique de pointe ont favorisé une large utilisation des bisphosphonates. Ces traitements ont indéniablement amélioré la qualité de vie de patients hypercalcémiques ou souffrant de douleurs osseuses métastatiques et ils permettent de lutter efficacement contre l'ostéoporose. L'apparition de cas d'ostéonécrose des maxillaires associée à leur prise est néanmoins préoccupante.

Leur analyse épidémiologique peut contribuer à accroître le savoir médical sur ce phénomène encore mal compris. Pour le bien des patients, nous devons identifier les facteurs de risque de survenue de cette complication.

Il est donc hautement souhaitable que tous les praticiens contribuent au *recensement des patients atteints d'ostéonécrose maxillaire associée à la prise de bisphosphonates*. Ces situations peuvent

être annoncées au Centres régionaux de pharmacovigilance (Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques des HUG à Genève – tél. 022 372 99 36, du CHUV à Lausanne – tél. 021 314 41 89). Les cas annoncés seront anonymisés et soigneusement analysés avant d'être transmis à Swissmedic, qui les reflètera auprès du registre des effets indésirables de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le réseau de pharmacovigilance agit en faveur des millions de patients pour qui

des traitements médicamenteux sont ou seront nécessaires (4) ! Une participation active des praticiens à la pharmacovigilance est indispensable pour préciser les modalités d'un emploi plus sûr des bisphosphonates.

Références :

1. Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada. www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/

tpd-dpt/aredia_zometa_hpc_f.html, consulté le 20 juin 2005.

2. Food and Drug Administration. 2005 www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm - zometa2, consulté le 20 juin 2005.
3. Maxillofacial Center, Morgantown, USA. maxillofacialcenter.com/NICOhome.html, consulté le 20 juin 2005
4. Violand. Pharma-Flash 2004; 31: 5.

Le comité de rédaction remercie les Professeurs P. Dayer, R. Rizzoli, M. Richter, J. Samson, P.A.Sappino et le Dr C. Madrid pour leur contribution à ce numéro.

Affections dentaires causées par les médicaments

Adapté de : Tredwin, « Drug-induced dental disorders ». Adverse Drug Reaction Bulletin 2005; 232: 891.

Modification de la couleur des dents

Décoloration irréversible des dents

Lorsqu'un médicament interfère avec l'odontogenèse, une altération permanente de la couleur de la dent peut se produire. Le tableau II montre la chronologie du développement de la dent.

Le tableau I recense les principaux médicaments susceptibles d'induire une décoloration complète et permanente de la dent. Administrées durant le développement de la dent, les *tétracyclines*, par

exemple, se lient irréversiblement aux structures calcifiées et à la substance dentaire (1). Leur affinité pour les tissus en voie de minéralisation provient de leur liaison au calcium qui forme un complexe tétracycline-calcium-orthophosphate (2). Elles ne devraient pas être employées avant l'âge de 8 ans puisque les dents se développent entre la vie intra-utérine et cet âge, auquel la minéralisation de l'essentiel de la dentition permanente se termine. La plupart des spécialistes préconise d'ailleurs de ne pas en donner aux patients de moins de 12 ans. Les femmes enceintes qui y sont exposées durant le deuxième ou le troisième trimestre peuvent donner naissance à un enfant dont les dents deviennent jaunes durant le développement et vireront à terme au gris ou au brun (3), évolution probablement due à la formation d'un produit photo-oxydé de la tétracycline, induite par l'exposition des dents à la lumière (4, 5). Jusqu'à 6% des patients traités par *minocycline* présentent une décoloration des dents (6-13). La *ciprofloxacine* a été associée à une décoloration verdâtre des

dents, dont l'imputabilité reste discutable (14).

Les *fluorures inorganiques* préviennent substantiellement les caries dentaires. En excès, ils peuvent s'avérer délétères (15). Pendant la période critique du développement et de la maturation des dents, de la naissance jusqu'à 8 ans environ, la prise de fluor est de l'ordre de 30-100 µg/kg de poids corporel / jour (16, 17).

La fluorose dentaire est une hypominéralisation permanente de l'émail, caractérisée par une porosité exagérée de surface et de sous-surface. Dans sa forme la plus légère, elle se présente sous forme de petites taches blanches à peine visibles, essentiellement sur le bout du tubercule de la dent ou sur la surface faciale de la dentition permanente (18). Les formes modérées à sévères touchent la plus grande partie de la surface des dents permanentes qui présentent des zones blanches opaques, voire un émail foncé et bosselé (18).

Décoloration extrinsèque des dents

La chlorhexidine, les tanins du thé, du café ou du vin rouge (19-22), les for-

Tableau I. Médicaments modifiant en profondeur et définitivement la couleur des dents.

Décoloration permanente	Aspect des dents atteintes
fluor	blanc/brun
tétracyclines	jaune → brun/gris après exposition à la lumière
minocycline	vert-gris/bleu-gris

Tableau II. Chronologie du développement dentaire et périodes de susceptibilité des couronnes aux atteintes médicamenteuses.

Dent	Dentition temporaire															
	Maxillaire					Mandibulaire										
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E						
1 ^{er} signe de calcification (mois in utero)	3-4	4	5	5	6-7	4	4	5	5	6						
Couronne terminée (mois)	4	5	9	6	10-12	4	4	9	6	10-12						
Dent	Dentition permanente															
	Maxillaire								Mandibulaire							
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8
1 ^{ers} signes de calcification	3-4 mois	10-12 mois	4-5 mois	1-2 ans	2 ans	nais-sance	2-3 ans	7-9 ans	3-4 mois	3-4 mois	4-5 mois	1-2 ans	1-2 ans	nais-sance	2-3 ans	8-10 ans
Couronne terminée (années)	4-5	4-5	6-7	5-6	6-7	2-3	7-8	12-16	4-5	4-5	6-7	5-6	6-7	2-3	7-8	12-16

mes liquides des sels de fer oraux (23), les huiles essentielles (24, 25), le co-amoxiclav (26) et occasionnellement d'autres antimicrobiens tels que le linézolide (27) peuvent causer une décoloration extrinsèque (superficielle), qui survient après que la dent ait fait irruption et peut typiquement être nettoyée (Tableau III).

Tableau III. Médicaments provoquant une modification superficielle de la couleur des dents.

	Aspect des dents atteintes
Chlorhexidine	
Huiles essentielles	jaune ou brun
Linézolide	
Sels de fer oraux	noir
Co-amoxiclav	jaune ou gris-brun

Dommages dentaires et médicaments en cause

Le Tableau IV résume les catégories de médicaments pouvant causer une détérioration physique de la structure de la dent.

L'aspirine et certains produits pour rincer la bouche peuvent causer une *érosion dentaire* (28-30), comme les médicaments qui causent un reflux gastro-œsophagien (31), les boissons carbonatées et les jus de fruits (32). Il en est de même des médicaments antiasthmiques en poudre tels que le dipropionate de bécloéthasone, la fluticasone, le salmétérol et le sulfate de terbutaline, du fait de leur pH inférieur à 5,5 (33).

L'aggravation du *bruxisme* par certains médicaments peut conduire à une usure des surfaces de la dent servant à mordre ou à une attrition dentaire (34, 35).

Les études sur les *chimiothérapies* des cancers et des leucémies ont démontré que les enfants âgés de moins de cinq ans lors du traitement souffraient par la suite d'anomalies du développement des dents. Leur gravité est liée à l'âge de l'enfant, au dosage et à la durée du traitement. Elles comprennent des agénésies dentaires, un développement interrompu de la dent,

une microdentie et des troubles non-spécifiques touchant l'émail, l'ivoire et le cément dentaires (36-43).

Deux études ont montré que les traitements systémiques par *antagonistes des bêtabloquants* inhibaient la formation de tartre dentaire ou sa réapparition après une prophylaxie (44, 45). Le mécanisme en est incertain. L'effet des bêtabloquants sur le risque de caries cervicales, suggérant qu'ils sont associés à une prévalence augmentée de caries entre la racine et la surface, est un souci de plus (48). Le mécanisme sous-jacent n'en est pas connu et les analyses salivaires n'ont pas permis d'identifier de différence de flux ou de composition entre les groupes. Toutefois, une recherche de caries, en particulier sur les surfaces exposées de la racine dentaire, s'impose à intervalles réguliers chez les patients sous bêtabloquants.

Sécheresse de bouche (xérostomie) et médicaments

Tous les médicaments qui diminuent la *sécrétion salivaire* ou causent une *xérostomie* (sécheresse buccale) peuvent être à l'origine de caries dentaires (Tableau V) (47-50).

Références:

- Guggenheimer. *Compend Contin Educ Dent* 1984; 5: 245.
- Eisenberg. *J Prevent Dent* 1975; 2: 7.
- Driscoll. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 595.
- Bevelander. *J Dent Res* 1961; 40: 1020.
- Atkinson. *Nature* 1962; 195: 508.
- Cale. *J Periodontol* 1988; 59: 112.
- Wolfe. *Cutis* 1984; 33: 457.
- Dodd. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 887.
- Cheek. *J Esthet Dent* 1999; 11: 43.
- McKenna. *Dent Update* 1999; 26: 160.
- Berger. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1300.
- Westbury. *J Periodontol* 1997; 68: 84.
- Good. *Br J Dermatol* 2003; 149: 237.
- Lumbiganon. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 619.
- Hiller. *Caries Res* 1998; 32: 405.
- Grobler. *Caries Res* 1986; 20: 284.
- Fejerskov. *Caries Res* 1987; 21: 452.
- Den Besten. *J Public Health Dent* 1999; 59: 247.
- Jensen. *Scand J Dent Res* 1977; 85: 334.
- Addy. *J Periodontal Res* 1979; 14: 403.
- Prayitno. *J Periodontal Res* 1979; 14: 397.
- Addy. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 220.
- Dental Practitioners' Formulary 2002-2004. London 2002; D9.
- Moran. *Clin Prev Dent* 1991; 13: 31.
- Addy. *J Dental Res* 1993; 72: 719.
- Garcia-Lopez. *Pediatrics* 2001; 108: 819.
- Matson. *Pharmacother* 2003; 23: 682.
- McCracken. *J Prosthodont* 2000; 9: 95.
- Pontefract. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 319.
- Pretty. *J Dent* 2003; 31: 313.
- Bartlett. *Drugs Today* 1998; 34: 231.
- Zero. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 162.
- O'Sullivan. *Br Med J* 1998; 317: 820.
- Winocur. *J Orofac Pain* 2001; 15: 56.
- Milosevic. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 283.
- Dahllof. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endo* 1994; 77: 56.
- Jafee. *Pediatrics* 1984; 73: 816.
- Durr. *J Pedod* 1987; 12: 98.
- Rosenberg. *Cancer* 1987; 59: 1640.
- Pajari. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 222.
- Nunn. *Int J Paediatr Dent* 1991; 1: 131.
- Kaste. *Leukemia* 1997; 11: 792.
- Alpaslan. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endo* 1999; 87: 317.
- Turesky. *J Periodontol* 1992; 63: 871.
- Breuer. *J Periodontol* 1996; 67: 428.
- Mackie. *Dent Update* 1994; 21: 192.
- Scully. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 221.
- Scully. *Oral Dis* 2003; 9: 165.
- Compendium Suisse des Médicaments 2005.
- Gage. *Mosby's Dental Drug Reference* 6th ed, 2003, St Louis.

Tableau IV. Dommages dentaires et médicaments en cause.

Type d'atteinte	Médicament	Exemples
Caries	Médicaments pédiatriques sous forme liquide contenant du sucre (46)	
	Médicaments causant une xérostomie	Voir Tableau V
Erosion	Médicaments avec pH bas	Aspirine, bronchodilatateurs ou stéroïdes inhalés
	Médicaments causant un reflux gastro-œsophagien	Théophylline, médicaments anticholinergiques, progestérone, antagonistes des canaux calciques, médicaments inhalés contre l'asthme bronchique
Attrition	Médicaments induisant un bruxisme	Agonistes et antagonistes dopaminergiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, alcool, ecstasy, cocaïne, amphétaminiques
Développement anormal	Chimiothérapies des cancers et leucémies de l'enfant	Agents cytotoxiques
Fluorose	Fluor	Fluor à haute dose par voie systémique
Ostéonécrose maxillaire	Bisphosphonates, surtout intraveineux à haute dose	Zolédronate, pamidronate, plus rarement alendronate

Tableau V. Médicaments vendus en Suisse pouvant provoquer une sécheresse de bouche (xérostomie) (liste non-exhaustive)

ANOREXIGÈNES, dérivés amphétaminiques phentermine (Adipex®), Ionamine® méthylphénidate (Ritaline®)	clémastatine (Tavegyl®) cyproheptadine (Periactin®) dexchlorphéniramine (Polaramine®) desloratadine (Aerius®) dimétindène (Fénistil®) doxylamine (Sanalepsi N®) fexofénadine (Telfast®) hydroxyzine (Atarax®) kétotifen (Zaditen®) lévocétirizine (Xyzal®) loratadine (Claritime®) mizolastine (Mizollen®)	lévomépromazine (Nozinan®) olanzapine (Zyprexa®) penfluridol (Sémap®) perphénazine (Trilafon®) pimozide (Orap®) pipampéron (Dipipéron®) promazine (Prazine®) propériciazine (Neuleptil®) quétiapine (Seroquel®) rispéridone (Risperdal®) sulpiride (Dogmatil®) zuclopentixol (Clopixol®)
ANTI-Acné, rétinoïdes acitrétine (Néotigason®) isotrétinoïne (Roaccutane®)		Stabilisateurs thymiques lithium (Lithiofor®)
ANTICHOLINÉRGIQUES, antispasmodiques atropine, hyoscyamine (Bellafit®, Atropine®) chlordiazépoxyde (Librax®, Librocol®, Limbitrol®) oxybutynine (Ditropan®) propanthéline (Pro-Banthine®) scopolamine (Buscopan®, Scopoderm®)	ANTIHYPERTENSEURS bénazépril (Cibacen®) captopril (Lopirine®) clonidine (Catapresan®) carvédilol (Dilatrend®) énalapril (Reniten®, Enatec®) fosinopril (Fositen®) lisinopril (Zestril®, Prinil®) quinapril (Accupro®) péridopril (Coversum®) prazosine (Minipress®) résépine (Brinerdine®, Adelphan-Esiredex®, Hygroton-Résépine®)	ANTISECRÉTOIRES ésoméprazole (Nexium®) oméprazole (Antra®)
ANTIDÉPRESSEURS amitriptyline (Saroten®, Tryptizol®) citalopram (Seropram®) clomipramine (Anafranil®) dibenzépine (Novéril®) dothiépine (Protiaden®) doxépine (Sinquane®) fluoxétine (Fluoxetine®) fluvoxamine (Floxyfral®) imipramine (Tofranil®) lofépramine (Gamonil®) maprotiline (Ludiomil®) miansérine (Tolvon®) moclobémide (Aurorix®) nortriptyline (Nortrilen®) opipramol (Insidon®) paroxétine (Deroxat®) réboxétine (Edronax®) sertraline (Zoloft®) trazodone (Trittico®) trimipramine (Surmontil®) venlafaxine (Effexor®)	ANTIMIGRAINEUX élétriptan (Relpax®) naratriptan (Naramig®) rizatriptan (Maxal®) sumatriptan (Imigran®) zolmitriptan (Zolmig®)	ANTISPASMODIQUES toltérodine (Detrusitol®)
ANTIDIARRHÉIQUES lopéramide (Imodium®, Binaldan®)	ANTIPARKINSONIENS amantadine (Symetrel®) bipéridène (Akinéon®) trihexyphénylidyl (Artane®) lévodopa (Madopar®, Sinemet®) pramipexole (Sifrol®) tolcapone (Tasmar®)	ANTIVIRAUX efavirenz (Stocrin®)
ANTIEPILÉPTIQUES carbamazépine (Tégrétole®) clonazépam (Rivotril®) felbamate (Taloxa®) gabapentine (Neurontin®) lamotrigine (Lamictal®) topiramate (Topamax®)	ANTIMIGRAINEUX élétriptan (Relpax®) naratriptan (Naramig®) rizatriptan (Maxal®) sumatriptan (Imigran®) zolmitriptan (Zolmig®)	BRONCHODILATEURS éphedrine isoprotérénol salbutamol (Ventolin® etc.)
ANTHISTAMINIQUES acrivastatine (Semprex®) cétirizine (Zyrtec®)	ANTIPARKINSONIENS amantadine (Symetrel®) bipéridène (Akinéon®) trihexyphénylidyl (Artane®) lévodopa (Madopar®, Sinemet®) pramipexole (Sifrol®) tolcapone (Tasmar®)	DIURÉTIQUES chlorthalidone (Hygroton®) furosémide (Lasix®) hydrochlorothiazide (Esidrex®) spironolactone (Aldactone®) torasémide (Torem®) etc. (effet de classe)
	ANTIPSYCHOTIQUES Neuroleptiques et dérivés buspirone (BuSpar®) chlorpromazine (Largactil®) chlorprotixène (Truxal®) clotiapine (Entumine®) clozapine (Léponex®) flupentixol (Fluanxol®) flufénazine (Dapotum®) fluspirilène (Imap®) halopéridol (Haldol®)	IMMUNOMODULATEURS léflunomide (Arava®)
		MYORELAXANTS baclofène (Lioréal®)
		NARCOLEPSIE modafinil (Provigil®)
		OPIACÉS tous les opiacés (par ex. morphine)

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable : Dr. J. DESMEULES – E-mail : 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, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Service 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, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériatopharmacologie clinique, Service 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.

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.

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel : Suisse FS 50.-, étranger FS 84.- (étudiants et assistants : FS 26.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2005 -Genève