

Grippe et antiviraux

Au printemps 2009, un virus contenant une combinaison unique de segments de gènes d'influenza humaine, aviaire et porcine a fait son apparition simultanément au Mexique et dans le sud des Etats-Unis.¹ Son hôte d'origine étant probablement le porc, il a été décrit dans la presse comme le virus de la « grippe porcine ». De type Influenza A/H1N1/2009, sa contagiosité n'est pas restreinte à une seule espèce et il a rapidement diffusé dans la population générale pour créer plusieurs foyers d'épidémie.² En raison de sa transmissibilité par contact et gouttelettes respiratoires, ainsi que de l'absence d'immunité dans la population, sa progression a été incroyablement rapide, touchant l'ensemble du globe en quelques mois. En juin, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait officiellement une pandémie, signifiant que la propagation interhumaine du virus était soutenue dans au moins deux des six régions de l'OMS.³

À l'heure actuelle, face à la faible virulence de la souche virale circulante de grippe pandémique, un traitement antiviral par oseltamivir (Tamiflu) n'est proposé par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) qu'aux patients atteints d'une maladie grave et à ceux présentant un risque accru de complications, bien que les évidences soient faibles. Il s'agit dans l'état actuel des connaissances :

- des adultes et enfants souffrant de maladies chroniques (affections respiratoires telles qu'asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose ; maladies cardiovasculaires ou du métabolisme comme le diabète ; affections rénales), présentant une immunodéficience congénitale ou acquise, ou prenant des immunosuppresseurs ;
- des pensionnaires de homes ou d'établissements médico-sociaux et des personnes âgées de 65 ans ou plus ;
- des enfants en bas âge ;
- des femmes enceintes.⁴

Ainsi, dans le cadre de cette pandémie, l'oseltamivir pourrait être administré à

des populations pour lesquelles on dispose de peu de données de sécurité. Swissmedic recommande impérativement une évaluation des indications au cas par cas, compte tenu des symptômes assez bénins observés jusqu'à présent chez les personnes infectées par le virus A/H1N1/2009. L'utilisation de l'oseltamivir en prophylaxie postexposition mérite un examen attentif du rapport risque-bénéfice. Le traitement des enfants de moins d'un an doit se faire, dans la mesure du possible, sous la surveillance d'un médecin et, bien que le personnel médical soit en général très accaparé en cas d'épidémie ou de pandémie, la surveillance médicale continue est impérative au moins pour les enfants de moins de trois mois et les femmes enceintes.⁵

Efficacité et résistance vis-à-vis du virus A/H1N1/2009

Les deux classes d'antiviraux contre la grippe sont les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir ou zanamivir) et les adamantanes (amantadine et rimantadine). Les tests sur les virus A/H1N1/2009 actuels provenant de malades mexicains et américains montrent qu'ils sont sensibles aux inhibiteurs de la neuraminidase mais résistants aux adamantanes.

Les antiviraux peuvent atténuer les symptômes et réduire la durée de la maladie et contribuer à prévenir les formes graves ou des décès, tout comme pour la grippe saisonnière.⁶ Bien prescrit, l'oseltamivir peut significativement réduire le risque de pneumonie, cause majeure de décès des gripes saisonnières et A, ainsi que le taux d'hospitalisations. Pour de meilleurs résultats cliniques, un traitement devrait être débuté aussi rapidement que possible, de préférence pas au-delà de 48 h après le début des symptômes. Si l'oseltamivir ne peut pas être utilisé, quelle qu'en soit la raison, on peut recourir au zanamivir (Relenza).⁶ Il est toutefois à noter que ce dernier n'est pas enregistré pour les enfants de moins de 7 ans

et est contre-indiqué chez les patients avec des pathologies respiratoires sous-jacentes, des exacerbations de maladies obstructives étant possibles.⁷

Une résistance aux antiviraux peut se développer et l'OMS, comme ses partenaires, en surveille le niveau. En date du 18 septembre 2009, 26 virus A/H1N1/2009 pandémiques résistants à l'oseltamivir ont été identifiés dans le monde. Tous étaient porteurs de la mutation H275Y qui confère une résistance à l'oseltamivir mais pas à ce jour au zanamivir. Douze de ces cas ont été identifiés dans un contexte de chimioprophylaxie postexposition et cinq ont été identifiés chez des patients immunosupprimés sous traitement au long cours. Dans le monde, plus de 10 000 échantillons testés se sont montrés sensibles à l'oseltamivir.⁶ L'émergence de souches résistantes est attendue, soit sporadiquement, soit à large échelle.

Pharmacologie de l'oseltamivir

Pharmacodynamie

L'oseltamivir est un inhibiteur de la neuraminidase (NA), l'une des 2 glycoprotéines fonctionnelles de surface du virus influenza, essentielle à sa propagation. Son inhibition par l'oseltamivir permet donc d'enrayer la propagation de l'infection.⁸

Pharmacocinétique⁹

L'oseltamivir est un pro-médicament rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal puis converti à plus de 75% par les carboxylestérases hépatiques en métabolite actif, l'oseltamivir carboxylate. Ses concentrations plasmatiques et celles de son métabolite présentent une faible variabilité intra- et interindividuelle. La nourriture n'influence que peu sa pharmacocinétique, il peut donc être administré indépendamment des repas. L'oseltamivir et son métabolite actif sont faiblement liés aux protéines plasmatiques et ont une bonne distribution. Selon des études in vitro, aucun des deux n'interagit avec les cy-

tochromes P450 (CYP450) ou les glucuronyl-transférases. L'oseltamivir non converti et son métabolite actif sont excrétés exclusivement par voie rénale. Une sécrétion tubulaire rénale participe à l'élimination. Leurs demi-vies d'élimination respectives sont de 1-3 h et de 6-10 h.

Une récente étude *in vitro* a montré que l'oseltamivir était un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), au contraire de son métabolite actif carboxylate.¹⁰ La P-gp est un transporteur membranaire localisé dans plusieurs tissus : intestins, reins, foie, système immunitaire, au niveau des barrières hémato-encéphalique (BHE) et placentaire.¹¹ Ce transporteur présente plusieurs polymorphismes génétiques. On pourrait supposer qu'une diminution d'activité de la P-gp (polymorphisme génétique, inhibition enzymatique) module le risque d'accumulation d'oseltamivir dans le cerveau mais aucune donnée ne le confirme ni ne l'infirme. On ignore si les effets indésirables nerveux/psychiatriques récemment décrits sont liés à l'oseltamivir ou à son métabolite actif. On n'a observé aucune influence du sexe, de l'âge, du poids ou de l'ethnie sur la pharmacocinétique de l'oseltamivir et de son métabolite chez l'adulte. Chez les patients âgés, l'exposition médicamenteuse augmente proportionnellement à la diminution de la fonction rénale. Un ajustement de la posologie est théoriquement envisageable pour une insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min) et absolument nécessaire pour une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min (1 prise par jour au lieu de 2). Le fabricant ne recommande pas le médicament chez les patients dont la clairance est inférieure à 10 ml/min ; un ajustement posologique rigoureux est en tout cas nécessaire s'il est toutefois utilisé dans cette situation. Notons aussi que le métabolite actif est dialysable. La formation du métabolite actif par les carboxylestérases hépatiques ne semble enfin pas être affectée en cas d'insuffisance hépatique.

Chez les enfants, qu'ils soient en bonne santé ou infectés par le virus influenza, la pharmacocinétique de l'oseltamivir et de son métabolite actif est similaire. Le profil pharmacocinétique devient similaire à celui de l'adulte à partir de treize ans. Dans la population pédiatrique, la posologie officiellement recom-

mandée par le fabricant et les autorités est applicable.

Interactions médicamenteuses

Les données à disposition suggèrent que le potentiel d'interactions médicamenteuses de l'oseltamivir est faible.^{9,12} Etant soluble dans un large intervalle de pH, son absorption ne sera pas affectée par des médicaments qui modifient le pH gastrique. Des interactions via les CYP450 sont peu probables. Aucune interaction cinétique n'a été observée lors d'une coadministration avec l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et l'amoxicilline. Par contre, l'oseltamivir carboxylate est sensible aux inhibiteurs du transport tubulaire d'anions tels que le probénécide, qui diminue sa clairance d'un tiers environ.¹³

Profil de sécurité

Profil général de sécurité chez l'adulte

Les données de sécurité de l'oseltamivir proviennent d'études dans lesquelles la durée du traitement était de cinq jours. Les perturbations transitoires au niveau du tractus gastro-intestinal telles que nausées et vomissements sont les seuls effets indésirables plus fréquents avec l'oseltamivir qu'avec le placebo et semblent résulter d'une irritation de la muqueuse gastro-intestinale. Ils sont généralement rapportés lors du 1^{er} ou 2^e jour de traitement et ne surviennent qu'à une reprise chez 90% des patients qui les présentent.⁹

Les études précliniques n'ont pas révélé d'effet potentiel sur la polarisation cardiaque chez l'humain. Une étude randomisée chez 100 volontaires n'a montré aucun effet de l'oseltamivir jusqu'à 450 mg 2x/jour sur l'intervalle QTc. Finalement, différentes études incluant > 1000 patients ont montré une incidence de troubles cardiaques plus faible qu'avec le placebo.⁹

Chez l'enfant de plus d'un an

L'oseltamivir et le zanamivir ont très récemment fait l'objet d'une revue systématique et d'une méta-analyse ayant pour but d'évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le traitement et la prophylaxie de la grippe chez l'enfant.¹⁴ Les études incluses impliquaient leur usage pour le traitement ou la prophylaxie

chez des patients en bonne santé habituelle ou asthmatiques (une étude). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient vomissements, nausées et diarrhées. Il a été estimé qu'un patient traité sur 20 présenterait des vomissements (NNH, number needed to harm = 20). Ceux-ci semblent plus fréquents chez les enfants de plus de six ans que chez les 1-5 ans. Ces effets indésirables sont observés peu après le début du traitement, se résolvent rapidement et n'induisent pas de déshydratation.⁹

On n'a pas observé d'effet, positif ou négatif, sur la fonction pulmonaire chez les enfants asthmatiques ; le traitement n'a pas réduit le nombre d'exacerbations.

Aucun décès n'a été rapporté.

Chez l'enfant de moins d'un an

L'oseltamivir n'est pas enregistré pour une administration chez les enfants de moins d'un an. Toutefois, en cas de pandémie, Swissmedic l'autorise sous réserve d'une évaluation au cas par cas. L'utilisation en prophylaxie postexposition mérite quant à elle la plus grande prudence.⁵ On manque de recul chez ces jeunes enfants. L'agence européenne du médicament (EMA) dispose de quelques données provenant d'études allemandes et japonaises.¹⁵ Dans l'étude allemande, de type rétrospectif sur 157 enfants, l'oseltamivir a été bien toléré mais on a rapporté des vomissements chez 62 enfants (39%) et des diarrhées chez 34 (22%), sans gravité ni nécessité d'intervention. Les données japonaises sur environ 2000 cas rapportent diarrhées, vomissements ainsi qu'inflammation du tractus respiratoire supérieur et rash, mais aucun effet indésirable rare. Finalement, une revue rétrospective sur 180 patients de moins de douze mois aux Etats-Unis s'est penchée sur la fréquence des effets indésirables neuropsychologiques. Initialement, 21 patients étaient « irritables ». Sous traitement d'oseltamivir, une nouvelle « irritabilité » a été rapportée chez treize patients. Aucun autre trouble neurologique significatif n'a été observé.

En conclusion, le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA conclut que 2 mg/kg d'oseltamivir chez des enfants de < 1 an semblent être bien tolérés sur la base des données actuellement disponibles. Les effets indésirables les plus fréquents sont vomissements et irritabilité. Une étude prospective « évaluation pharmacocinétique

tique/pharmacodynamique et sécurité de l'oseltamivir pour le traitement des enfants < 24 mois avec une infection confirmée à Influenza » est en cours.

Chez la femme enceinte

L'oseltamivir est classé en catégorie C pour la grossesse. Les études animales chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'effet malformatif, même à des quantités d'oseltamivir carboxylate 100 fois supérieures à celles auxquelles est exposé un humain.¹⁶ Chez le rat et le lapin, l'oseltamivir passe la barrière placentaire mais chez la femme enceinte, seule une étude *ex vivo* suggère un passage placentaire faible et peu, voire pas, d'accumulation,¹⁷ ce qui peut s'expliquer par le fait que l'oseltamivir est, comme mentionné précédemment, un substrat de la P-gp.¹⁰ Ce transporteur pourrait expulser l'oseltamivir, entravant ainsi un transfert materno-fœtal. Le passage transplacentaire du métabolite carboxylate est quant à lui entravé par la présence d'une charge anionique à pH physiologique et par le fait qu'il est substrat du MRP4 (*multidrug resistance protein*), un transporteur retrouvé également au niveau des barrières hémato-encéphalique et placentaire.¹⁸

Selon une récente revue de la littérature, l'oseltamivir ne semble pas être un tératogène majeur chez l'humain.¹⁹ Le fabricant a récemment mis à disposition de l'EMA ses données d'exposition chez 232 femmes enceintes.¹⁵ Des événements indésirables de type anomalie congénitale ou autres défauts affectant le nouveau-né ont été rapportés chez douze d'entre elles. Ce nombre n'excède pas l'incidence spontanée des malformations attendues lors de toute grossesse. Il n'y avait pas non plus de « pattern » malformatif revenant avec une fréquence suspecte. Treize avortements thérapeutiques ont été rapportés, sans qu'on puisse identifier de lien avec l'oseltamivir.

Une femme enceinte n'est pas plus sujette à attraper la grippe A/H1N1/2009 qu'un autre adulte. En revanche, les risques de complications sont accrus lors des deuxième et troisième trimestres de grossesse et dans les quatre premières semaines du postpartum, ce qu'indiquent la morbidité et la mortalité supérieures chez les femmes enceintes durant les épidémies de grippe saisonnière et les précédentes pandémies. Une récente étude chez 34 femmes enceintes infectées par H1N1/2009 a

montré un risque d'hospitalisation 4 fois plus élevé pour celles-ci qu'au sein de la population générale.²⁰

En ce qui concerne l'allaitement, les données disponibles indiquent un passage limité de l'oseltamivir dans le lait maternel, donc une exposition du nourrisson ne dépassant pas un centième de la dose standard rapportée au poids corporel.²¹ Le bénéfice de l'allaitement, en particulier la transmission d'une immunité passive envers le virus, semble donc largement dépasser le risque lié à l'allaitement sous oseltamivir.¹⁹

En résumé, aucun élément ne suggère que l'oseltamivir doive être associé à des risques pour le fœtus, bien que les données disponibles soient clairement insuffisantes pour affirmer une innocuité absolue. Continuer à annoncer les cas de grossesses exposées à l'oseltamivir et recueillir prospectivement des données sur leur issue dans le cadre d'une veille de tératovigilance relève d'un intérêt de santé publique. Sur la base des données disponibles, il est admis dans un contexte de pandémie que le bénéfice d'un traitement antiviral chez la femme enceinte ou qui allaite est suffisamment important pour permettre la prescription.^{15,22}

Effets indésirables émergents

Depuis la commercialisation de l'oseltamivir, environ 3000 effets indésirables neuropsychiatriques potentiellement liés à son usage ont fait l'objet d'annonces spontanées au fabricant.²³ La majorité concernait des enfants (73% des cas) au Japon (91%). Ces symptômes incluent comportement anormal, illusions sensorielles, troubles de la perception et délire, résultant parfois en une issue fatale (19 cas). La plupart de ces événements indésirables se sont produits dans les deux premiers jours du traitement (78% des cas) et la majorité s'est résolue ou améliorée (85% des cas). Suite au suicide de deux adolescents de quatorze ans traités par oseltamivir, les autorités japonaises ont publié des mises en garde concernant la prescription de ce médicament chez les 10-19 ans. Avant 2007, plus de 100 événements neuropsychiatriques (délires, convulsions, encéphalites) associés à son usage chez l'enfant avaient été rapportés, presque exclusivement au Japon où son taux d'utilisation est le plus élevé au monde.²⁴ Il faut toutefois tenir compte d'un contexte de

millions de prescriptions dans le monde et de la possibilité que la grippe elle-même ou ses complications (taux plus élevé d'encéphalite liée à la grippe au Japon?) induise des comportements anormaux.²⁴ A noter que, dans les études randomisées contrôlées de phase III, la fréquence des effets indésirables neuropsychiatriques était similaire dans les groupes oseltamivir et placebo (0,5 et 0,6% respectivement), y compris chez les enfants de moins de seize ans (0,3% dans les deux groupes).²³

En avril 2008, les autorités américaines (FDA) ont également émis une alerte.²⁵ La grippe elle-même peut être associée à des symptômes neurologiques et comportementaux survenant tant dans un contexte d'encéphalopathie que sans pathologie sous-jacente sévère. Les annonces spontanées de délires et comportements anormaux chez des patients grippés traités par oseltamivir doivent conduire à une surveillance rapprochée, même en l'absence de lien formel de causalité.

Les mécanismes impliqués n'ont pas été élucidés. Il a été supposé que l'oseltamivir carboxylate pourrait avoir des effets sur le système nerveux central (SNC) via son inhibition de la neuraminidase, enzyme qui joue un rôle dans son développement et la transmission des impulsions.²⁶ Comme déjà mentionné, le carboxylate ne devrait pas facilement franchir la BHE.¹⁰ On ne peut toutefois exclure une pénétration du SNC en cas de BHE immature ou altérée et sa perméabilité au carboxylate pourrait être augmentée en présence de solvants tels que l'alcool, consommé par de nombreux adolescents japonais. Une étude a cherché à évaluer les effets concomitants de l'oseltamivir et de l'alcool après administration systémique chez des rats, ainsi que les effets neuronaux de l'oseltamivir et de son métabolite sur des tranches d'hippocampe de rat en présence et absence d'alcool (éthanol).²⁶ Les résultats suggèrent que l'oseltamivir lui-même ne cause pas de troubles du comportement mais pourrait moduler les actions de produits comme l'éthanol sur le SNC. Le carboxylate semble avoir des effets sur l'excitabilité neuronale. En effet, la neuraminidase peut moduler la fonction synaptique et altérer la propagation des signaux. Enfin, l'expérience postmarketing a révélé de rares cas d'anaphylaxie et de toxidermie, incluant syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et érythème multiforme.²⁵

Que retenir ?



Dans un contexte de pandémie, l'oseltamivir pourrait être utilisé à large échelle chez des populations pour lesquelles les données sont encore lacunaires (enfants en bas âge, femmes enceintes). Bien que son profil de sécurité semble rassurant, on s'attend à voir de nouveaux effets indésirables en cas de large exposition.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents (nausées, vomissements, diarrhées). Quelques rares cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés, en particulier chez les

adolescents japonais, ainsi que des cas d'anaphylaxie et de toxidermie. Etant à l'heure actuelle mal caractérisés, ils méritent d'être surveillés de près.

Comment rapporter un effet indésirable ?

Tout effet indésirable grave ou inconnu doit être rapporté par les professionnels de santé à l'un des centres régionaux de pharmacovigilance à l'aide du formulaire jaune du Compendium suisse des médicaments. De plus, un portail « pandémie » figurant sur le site de Swissmedic comporte les formulaires et les liens nécessaires à l'annonce d'effets indésirables ou d'exposition pendant la grossesse.

Liens utiles

Compte tenu de l'évolution rapide de la pandémie et des recommandations de prise en charge, les sites internet suivants peuvent être régulièrement consultés :

- Office fédéral de la santé publique (OFSP) : www.bag.admin.ch/influenza/06411/index.html?lang=fr
- Swissmedic : www.swissmedic.ch/index.html?lang=fr
- Organisation mondiale de la santé (OMS) : www.who.int/csr/disease/swineflu/fr/index.html
- Agence européenne des médicaments (EMA) : www.emea.europa.eu/htms/human/pandemic_influenza/novelflu.htm
- Centre de contrôle des maladies aux Etats-Unis (CDC) : www.cdc.gov/h1n1flu/

Références

1. Dawood. N Engl J Med 2009;360:2605-15.
2. Butler. Nature 2009;458:1082-83.
3. Zarocostas. BMJ 2009;338:b2425.
4. Bull OFSP 2009; no 33 : 600-3. www.bag.admin.ch/influenza/06411/index.html?lang=fr (consulté 12.08.09).
5. Communiqué Swissmedic 27.07.09. www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01032/index.html?lang=fr (consulté 12.08.09).
6. OMS. www.who.int/csr/disease/swineflu/fr/index.html (consulté 21.09.09).
7. Centers for disease control and prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:969-72.
8. Wang. Biochem Biophys Res Commun 2009;386:432-6.
9. Dutkowski. Drug Saf 2003;26:787-801.
10. Morimoto. Drug Metab Dispos 2008; 36: 6-9.
11. Clement Jerdi. Med Hyg 2004;62:704-9.
12. Baxter. Stockley's Drug Interactions. 8th ed. London : Pharmaceutical Press 2008: 809-10.
13. Holodniy. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3013-21.
14. Shun-Shin. BMJ 2009;339:b3172 doi:10.1136/bmj.b3172.
15. European medicines agency. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tamiflu/tamiflu.htm (consulté 12.08.09).
16. Briggs. Drugs in pregnancy and lactation. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins 2008.
17. Worley. Infect Dis Obstet Gynecol 2008; 2008:927574.
18. Ose. Drug Metab Dispos 2009;37:315-21.
19. Tanaka. CMAJ 2009;181:55-8.
20. Jamieson. Lancet 2009;374:451-8.
21. Wentges-van Holthe. Int J Infect Dis 2008;12:451.
22. Centers for disease control and prevention. www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm (mis à jour 30.06.09, consulté 24.08.09).
23. Toovey. Drug Saf 2008;31:1097-114.
24. Maxwell. BMJ 2007;334:1232-3.
25. US FDA : www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm095044.htm (publié 03.04.08, consulté 13.08.09).
26. Izumi. Neurosci Lett 2007;426:54-8.

La rédaction remercie Mme K.R. Ing Lorenzini de sa contribution à ce numéro.

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

Rédacteur responsable: Prof J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof 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. NENDA, 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 gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse.

Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 59.-; individuel CHF 52.-, (étudiants et assistants: CHF 29.-) étranger CHF 98.-, € 61.-.

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2009 – Genève