

Actualités de pharmacovigilance : vaccins et grippe H1N1

Apparu simultanément au Mexique et dans le sud des Etats-Unis au printemps 2009, un nouveau virus Influenza A (H1N1) 2009 a rapidement diffusé et créé plusieurs foyers d'épidémie.^{1,2} Sa transmissibilité par contact et gouttelettes respiratoires et l'absence d'immunité dans la population lui ont permis de toucher l'ensemble du globe en quelques mois et en juin l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a officiellement déclaré une pandémie.³

On estime que sans vaccination, la grippe pandémique (H1N1) 2009 (ci-après H1N1/09) pourrait affecter un à deux millions de personnes en Suisse au cours de l'automne ou de l'hiver 2009. Il est également probable, quoiqu'incertain, qu'elle revienne en 2010.⁴

Vaccins contre la grippe H1N1/09⁴⁻⁹

Trois vaccins contre la grippe H1N1/09 sont disponibles en Suisse : Pandemrix (GlaxoSmithKline, GSK), Focetria et Celtura (Novartis). Il s'agit de vaccins inactivés cultivés soit sur des œufs (Pandemrix et Focetria), soit sur des cellules en culture (Celtura). Tous trois contiennent un adjuvant, le squalène, qui permet de renforcer l'immunogénicité. Pandemrix se présente en flacons multidoses, après mélange de l'antigène et de l'adjuvant, raison pour laquelle il contient un agent conservateur, le thiomer-

sal. Focetria et Celtura n'en contiennent pas car conditionnés en seringues monodoses prêtes à l'emploi. Les recommandations émises par la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) visent à prévenir les complications de la grippe H1N1/09 chez les personnes susceptibles d'en développer et à réduire la morbidité comme la mortalité. La CFV et l'OFSP recommandent de vacciner en priorité les personnes à risque accru de complications ou pouvant transmettre le virus, notamment les professionnels de santé, les femmes enceintes (de préférence dès le deuxième trimestre), les enfants et adultes avec pathologies cardiaques ou pulmonaires chroniques, les prématurés dès l'âge de six mois.

Pandemrix est destiné aux personnes âgées de plus de six mois mais n'est pas enregistré en Suisse pour les femmes enceintes. Focetria est destiné uniquement aux femmes enceintes, enfants de moins de trois ans ou immunosupprimés de trois à dix-sept ans ayant déjà reçu une première dose. Celtura est destiné aux personnes âgées de plus de trois ans sans immunosuppression, femmes enceintes incluses. Les femmes ayant accouché ou qui allaitent peuvent recevoir les trois vaccins. On trouve le schéma détaillé de vaccination sur ce site : www.bag.admin.ch/influenza/06411/index.html?lang=fr, dans les recommandations.

Profil de sécurité

La sécurité des vaccins est primordiale pour les autorités et le public. Les données de sécurité disponibles au moment de la mise sur le marché des vaccins pandémiques se sont montrées limitées. Les études cliniques en cours sur les vaccins pandémiques H1N1 chez les enfants en bonne santé, les adultes et les personnes âgées montrent une bonne tolérance et des effets indésirables (EI) mineurs. Les plus fréquents sont une réaction locale au site d'injection (douleur, rougeur et tuméfaction et parfois sensation de chaleur ou démangeaisons pendant deux à trois jours), ainsi qu'une forte réaction inflammatoire au vaccin avec chez certaines personnes fièvre, frissons, douleurs musculaires ou articulaires, maux de tête ou fatigue. Ces symptômes durent un à deux jours, disparaissent spontanément et sont atténués par le paracétamol. Les réactions allergiques graves à un composant des vaccins sont très rares et surviennent dans les minutes ou les heures suivant la vaccination.⁴

Une information insuffisante issue d'études cliniques n'équivaut pas à une contre-indication. La majorité des médicaments et des vaccins, dont ceux contre la grippe pandémique, n'ont pas été étudiés dans certaines populations, les femmes enceintes par exemple, avant d'être formellement autorisés.¹⁰ La surveillance après commercialisation

(essais de phase IV et pharmacovigilance) permet d'accumuler des données sur la sécurité tardive des médicaments, de détecter les EI rares et de vérifier l'innocuité des médicaments chez les femmes enceintes, les enfants et les personnes immunosupprimées.⁹ Les rapports spontanés constituent un élément fondamental de la surveillance post-marketing et nombre d'autorités nationales ont donc mis en place sur internet un système d'annonces dédié aux vaccins pandémiques. L'analyse des rapports spontanés, des données d'études cliniques et de registres permet aux autorités compétentes de détecter un éventuel signal, défini par l'OMS comme une information concernant la possible relation, jusqu'alors inconnue ou insuffisamment documentée, de cause à effet entre un événement et un médicament. Les autorités compétentes doivent évaluer rapidement les éventuels signaux détectés et communiquer sans délai leurs conclusions, notamment à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et aux Etats membres. Les collaborations multilatérales sont cruciales, notamment entre l'EMA et d'autres autorités de santé, entre autres américaine (FDA), canadienne (Santé Canada), australienne (TGA) et japonaise.^{6,11} L'observation d'un lien chronologique entre un EI et la vaccination demande d'évaluer un éventuel lien de causalité en tenant compte du taux de survenue « naturelle » d'une maladie ou d'un événement. Black et coll. ont récemment compilé l'incidence de base d'un certain nombre d'événements tels que sclérose en plaques, anaphylaxie, avortements spontanés, Guillain-Barré, etc.¹² Elle varie en fonction de plusieurs facteurs, notamment le pays, la tranche d'âge, le sexe et l'existence de registres systématiques dans le pays. Celle du syndrome de Guillain-Barré et apparentés varie

de 0,4 à 10,13/100 000 personnes-année en fonction des facteurs susmentionnés, la plus élevée étant chez les personnes de plus de 65 ans en Finlande. D'après cette incidence de base, on a calculé le nombre d'événements qui surviendraient à une fréquence « normale » mais coïncidant chronologiquement avec la vaccination (1 jour, 1 semaine et 6 semaines après).¹² On s'attend par exemple à voir survenir de façon aléatoire quatre cas de syndrome de Guillain-Barré par dix millions de personnes dans la semaine qui suit le vaccin. Ces EI pourraient toutefois, de façon aléatoire, survenir plus fréquemment dans une zone géographique ou un lieu de soins donnés. Une telle observation est attendue et ne permet pas de conclure à un lien de cause à effet.

Événements indésirables rapportés sur le plan international

Membres du réseau de pharmacovigilance de l'OMS

L'OMS, l'EMA ainsi que plusieurs pays, dont la Suisse, publient régulièrement un bulletin (un par semaine environ) résumant les rapports d'EI chronologiquement liés avec le vaccin pandémique. On le trouve sur le site du centre international de pharmacovigilance : www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=85898¹³

Au 19 novembre 2009, l'OMS a reçu des informations provenant de seize pays sur environ 40 qui mènent une campagne nationale de vaccination, ce qui permet d'estimer à environ 80 millions les doses de vaccin pandémique distribuées à 65 millions les personnes vaccinées. Comme attendu, l'inflammation spontanément résolutive au site d'injection a été l'EI le plus souvent signalé. Fièvre, céphalées, fatigue et douleurs musculaires surve-

nant peu après l'administration du vaccin et disparaissant généralement dans les 48 heures ont également été annoncées. En outre, on a observé diverses réactions allergiques, dont la fréquence se situe dans la fourchette prévisible. Quelques décès ont rapidement fait l'objet d'enquêtes, celles déjà terminées excluant tout lien direct avec le vaccin contre la grippe pandémique.¹⁴

Réseau de surveillance européen

Au niveau européen, le programme de surveillance de l'EMA¹⁵ a récolté au 1^{er} décembre 2009 plus de 5000 annonces de suspicion d'EI en lien avec les trois vaccins pandémiques enregistrés en Europe (Pandemrix, Focetria et Celvapan (vaccin inactivé cultivé sur des cellules mammifères)). Ce système de surveillance, EudraVigilance, récolte des annonces provenant des autorités nationales et des fabricants au niveau de l'espace économique européen (donc Suisse non incluse). On estime que plus de quinze millions de personnes ont reçu, par ordre d'importance, Pandemrix puis Focetria puis Celvapan. Le tableau I montre les EI les plus fréquemment rapportés, quel que soit le vaccin. Par ailleurs, en Suède, deux cas de rejet de greffe ont été signalés sous Pandemrix :

- un transplanté cardiaque de 67 ans chez qui la vaccination a possiblement participé au rejet, lui-même probablement causé par un traitement immunosuppresseur insuffisant, d'où le décès du patient.
- Une transplantée rénale de dix-sept ans, chez qui on n'a pas encore établi si l'événement était spontané ou si la vaccination y a participé.

On a rapporté en Europe un total de 73 décès en lien chronologique avec l'un des trois vaccins, sans indication de lien causal. Des patho-

Tableau 1. Principaux effets indésirables des vaccins pandémiques enregistrés en Europe

Système	EI
Effets systémiques et au site d'injection	Fièvre, malaise, fatigue, frissons, douleur, syndrome grippal
Nerveux central	Céphalées, vertiges, paresthésie, hypoesthésie, parageusie, paralysie faciale
Gastro-intestinal	Nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale
Cutané	Hyperhidrose, prurit, rash, urticaire, érythème
Musculo-squelettique	Arthralgie, myalgie, raideur
Cardiovasculaire	Pâleur, rougeur, hypotension, palpitations, tachycardie
Respiratoire	Dyspnée, toux, douleur oropharyngée
Immunitaire	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Infections	Nasopharyngite, rhinite

logies sous-jacentes sont vraisemblablement en cause dans la majorité des cas.

En Suisse, on compte 463 annonces au 25 décembre 2009. Les EI rapportés confirment le tableau observé lors des études cliniques et le profil constaté avec les vaccins contre la grippe saisonnière. De plus, ils correspondent aux observations des pays qui utilisent des produits identiques. Les plus fréquemment rapportés sont des réactions locales au site d'injection et généralisées telles que céphalées, fièvre, douleurs musculaires et articulaires. Quarante-huit annonces ont été classées comme graves et attendues, dont la majorité (57) étaient des réactions allergiques de sévérité variable, les autres étant des réactions généralisées sévères, paresthésies, parésies faciales, douleurs articulaires et vasculite allergique. Nonante et une annonces ont été classées comme graves et inattendues ; l'imputabilité du vaccin a été exclue dans 30 cas, du fait de causes médicales plus vraisemblables et/ou d'une évolution chronologique non plausible ; les autres comprenaient : perte de connaissance transitoire après vaccination, symptômes neurologiques chez des

patients atteints de sclérose en plaques, convulsions, zona et abcès au point de ponction. Par ailleurs, dix décès après vaccination ont été annoncés, tous chez des patients souffrant de maladies chroniques sévères, dont six âgés de plus de 70 ans. On a pu exclure toute relation avec la vaccination pour tous ces cas.⁷

En **Australie**, le profil des effets indésirables de Panvax (vaccin inactivé sans adjuvant) est le même qu'en Europe, sur la base des 654 annonces au 29 octobre.

Au **Canada**, où sont commercialisés des vaccins inactivés avec et sans adjuvant, 3396 EI ont été rapportés au 27 novembre, 162 considérés comme sérieux, dont 70 cas d'anaphylaxie. De façon générale, les EI rapportés étaient compatibles avec les observations d'études cliniques dans d'autres pays, tant en termes de caractère que de fréquence. Une fréquence plus élevée de cas d'anaphylaxie a été observée avec un lot particulier d'Arepanrix (4,1 annonces contre 0,38 pour 100 000 doses distribuées habituellement), qui a été retiré du marché ; on ne déplore aucun décès ni hospitalisation.

Aux Etats-Unis, ni le vaccin vivant atténué administré par voie intranasale ni les vaccins inactivés pour

injection ne contiennent d'adjuvant à base de squalène. Les autorités de surveillance ont reçu jusqu'au 4 décembre 4890 annonces d'événements indésirables, 277 considérées comme sérieuses, dont 19 décès. Des pathologies sous-jacentes ont été relevées dans la plupart de ces cas. Aucun schéma ne permet de suspecter un lien causal avec le vaccin (similitudes d'âge, de localisation géographique ou de maladie sous-jacente, etc.) pour les autres annonces sérieuses.

Profil de sécurité durant la grossesse

Chez une femme enceinte, les risques de complications liés à une grippe sont accrus lors des deuxième et troisième trimestres de grossesse et dans les quatre premières semaines du postpartum.¹⁶ Cette sous-population est par conséquent un des groupes prioritaires pour la vaccination. Dans plusieurs pays dont la Suisse, on recommande de vacciner dès le deuxième trimestre afin d'éviter que ne se produise simultanément un avortement spontané, fréquent en début de grossesse. Dans d'autres pays dont les Etats-Unis et le Royaume Uni, la vaccination est recommandée à tous stades de la grossesse.⁵ On dispose de données de sécurité avec les vaccins contre Influenza, notamment la grippe saisonnière, pour les dernières décennies, collectées sur un total de plusieurs milliers de femmes enceintes. Elles ne montrent aucune conséquence négative chez la mère ou le nouveau-né comparés aux groupes contrôle¹⁷ et n'indiquent ni malformation ni toxicité foetale/néonatale, que le vaccin soit saisonnier, inactivé, avec ou sans adjuvant. Des études effectuées sur le rongeur (rat, lapin) n'ont pas montré de toxicité embryo-foetale avec les trois vaccins pandémiques européens (Pandemrix, Focetria et C e I-vapan). Aucune donnée clinique

chez la femme enceinte n'ayant été disponible lors de leur mise sur le marché, une surveillance de leur efficacité et de leur sécurité est donc menée durant la campagne de vaccination. Rien n'indique de risque particulier durant la grossesse.⁶

A l'heure actuelle, des informations limitées reçues de cinq pays européens permettent d'estimer qu'au moins 123 000 femmes enceintes ont été vaccinées au 4 décembre 2009. Huit EI en lien avec Focetria ont été rapportés, incluant un cas de fausse couche et un de décès in utero. Vingt-sept cas concernent Pandemrix, dont fausse couche, décès in utero, fœtus mort-né, hypokinésie fœtale et naissance prématurée. En considérant le nombre de femmes enceintes vaccinées, aucun lien de cause à effet entre le vaccin et les événements rapportés n'a été démontré.¹⁵

En Suisse, cinq annonces sur 91 concernent la mort in utero de fœtus après vaccination avec Focetria. Les investigations de Swissmedic concernant les deux premiers cas sont maintenant terminées et les informations complémentaires reçues comme les résultats d'examens permettent d'imputer ces deux événements à des facteurs de risque chroniques préexistants, rendant donc l'imputabilité du vaccin improbable. Swissmedic tente actuellement d'élucider les trois autres cas en étroite coopération avec les médecins traitants.⁷

Profil de sécurité chez l'enfant

Selon les données de pharmacovigilance disponibles en Europe, le profil d'EI des 3 vaccins pandémiques enregistrés en Europe est comparable chez l'enfant et chez l'adulte. Les symptômes les plus fréquents sont fièvre, céphalées, douleurs au site d'injection, nausées, vomissements, douleur abdominale, syndrome grippal, rash, myalgie et somnolence. Réactions d'hypersensibilité, syncopes et troubles de la vision sont plus rares.¹⁵

L'EMEA a récemment signalé que les jeunes enfants (six mois à trois ans) risquent davantage de développer de la fièvre après une seconde dose de Pandemrix ; prescripteurs et parents doivent donc surveiller la température et administrer des antipyrétiques si nécessaire. On ne s'y attendait pas, rien de tel n'ayant été observé avec le « prototype » lors de la procédure de développement du vaccin. Une dose unique de vaccin est recommandée en Suisse, chez les enfants de six mois à trois ans également.⁷ L'EMEA maintient sa recommandation de deux doses pour les enfants.

Vaccins antigrippaux et syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré est une atteinte dysimmunitaire des nerfs périphériques se traduisant par une paralysie rapide qui débute le plus souvent au niveau des membres inférieurs puis remonte vers le haut du corps et atteint parfois les muscles respiratoires et les nerfs crâniens. Cette maladie est rare mais potentiellement grave ; la récupération est généralement complète, mais on relève environ 5% de décès et près de 10% de séquelles motrices. Elle survient dans deux cas sur trois à la suite d'un épisode infectieux aigu viral ou bactérien (en particulier des voies respiratoires ou digestives) dans les trois semaines à un mois précédents. La grippe est d'ailleurs considérée comme un de ses facteurs de risque possible quoiqu'il existe peu de données épidémiologiques.¹⁸ L'association entre vaccination antigrippale et syndrome de Guillain-Barré a été évoquée pour la première fois en 1976 aux Etats-Unis, lors de la campagne de vaccination contre le virus A/New Jersey/ H1N1, avec un à trois cas supplémentaires par 100 000 personnes vaccinées. On

a évoqué un effet inducteur de la souche influenza ou une contamination bactérienne des œufs utilisés alors dans la production en urgence des vaccins.⁴ Les expertises postérieures n'ont cependant pas établi de lien certain entre la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré et la vaccination pratiquée à l'époque.¹⁸ Le risque d'une augmentation des cas par la vaccination pandémique 2009 est considéré comme aussi faible que pour n'importe quel vaccin contre la grippe saisonnière.⁴

L'OMS signale jusqu'à présent moins de dix cas suspects de syndrome de Guillain-Barré chez des sujets vaccinés, ce qui correspond à l'incidence « normale » dans la population générale non vaccinée. Chacun est examiné attentivement afin de déterminer si le syndrome est survenu de façon aléatoire ou s'il existe un lien causal avec la vaccination.¹⁴

Qu'en est-il des adjuvants

Comme déjà mentionné, les adjuvants sont utilisés pour augmenter la réponse immunitaire et pour augmenter le nombre de vaccins produits en « économisant » la quantité d'antigène nécessaire par dose. Les deux adjuvants utilisés dans Focetria (Novartis) et Pandemrix (GSK) sont des émulsions contenant du squalène, une substance organique naturelle contenue dans de nombreuses plantes et produite par les animaux et l'homme via le métabolisme du cholestérol. Ce composé est constamment détectable dans le sang humain. L'adjuvant de Novartis est utilisé depuis plus de dix ans dans le vaccin contre la grippe saisonnière Fluad.⁶ Une récente analyse des données provenant de 64 études cliniques (> 20 000 patients) a comparé les vaccins avec adjuvant de Novartis à ceux sans adjuvant : les premiers ont montré un risque d'effets indésirables inflammatoires

plus élevé (58,5% contre 46,9%), sans augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes (0,71 contre 0,67 pour 1000) ni d'aucun autre problème de santé.¹⁹ L'adjuvant de GSK n'a pas montré de problème de sécurité non plus d'après les données cliniques chez la personne âgée et l'adulte. Les données chez l'enfant sont plus limitées.⁶ Les campagnes de vaccination utilisent différents types de vaccins, inactivés sans adjuvant, inactivés avec adjuvant et vivants atténués, produits selon des procédés différents. A ce jour, les manifestations indésirables graves n'ont révélé aucune différence quant au profil d'innocuité des différents vaccins.¹⁴

Les vaccins se présentant sous forme multidoses contiennent du thiomersal comme agent conservateur (5 µg dans le Pandemrix). Il s'agit d'un dérivé contenant 49,6% de mercure, sous une forme métabolisée plus rapidement que les autres. Le mercure est fréquemment retrouvé comme contaminant environnemental dans la nourriture, notamment le poisson et les fruits de mer. Des experts de l'Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'OMS ont établi le seuil tolérable hebdomadaire à 1,6 µg/kg de poids corporel. La dose totale de thiomersal contenue dans une ou deux doses de vaccin est donc bien inférieure.⁹

Que retenir ?



Les premières données cliniques montrent une bonne tolérance aux vaccins de la pandémie A (H1N1) 2009. L'évaluation de la sécurité au long cours et des effets indésirables rares nécessite une surveillance post-marketing attentive, notamment au

moyen d'annonces spontanées par les professionnels de santé. Un lien chronologique entre un événement indésirable et la vaccination n'implique pas nécessairement un lien de causalité. En effet, des événements se produisent avec une fréquence « naturelle » dans la population générale, en l'absence de vaccination. Sur le plan international, la surveillance postmarketing n'a pas montré de signal de sécurité inquiétant. Toutes les données recueillies jusqu'ici indiquent que les vaccins contre la grippe pandémique présentent un excellent profil de sécurité, analogue à celui des vaccins contre la grippe saisonnière utilisés depuis plus de 60 ans.

Comment rapporter un effet indésirable ?

Afin de surveiller efficacement et en permanence la sécurité des nouveaux vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009, Swissmedic a développé le système Paniflow pour en déclarer les effets indésirables : www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp, qui permet aux professionnels de santé de saisir en ligne tous les EI graves ou inattendus qu'ils présumant liés à cette vaccination. Les EI liés aux médicaments antiviraux et aux vaccins contre la grippe saisonnière peuvent être annoncés comme d'habitude au moyen du formulaire jaune se trouvant dans le Compendium suisse des médicaments.

Tous les EI survenant après la vaccination/prise de médicaments **et** qui requièrent une assistance ou un conseil médical **et** qui ne s'expliquent pas par une autre cause plausible doivent être annoncés : il s'agit donc de tous les EI inhabituels ou graves de vaccins ou de médicaments, en particulier toute réaction d'hypersensibilité, une fièvre supérieure à 39° C, des réactions organiques telles que convulsions, né-

vrite ou thrombopénie, ainsi que toute nouvelle apparition ou aggravation d'une maladie auto-immune, sans oublier les réactions locales étendues comme une inflammation du bras s'étendant sur plus de deux articulations ou durant plus de six jours. Enfin, doivent être signalées les fréquences inhabituelles de réactions connues ou inconnues, afin de repérer au plus vite les lots de vaccins qui s'écarteraient des spécifications de fabrication.

Liens utiles

Compte tenu de la mise à jour fréquente des informations sur la pandémie et les vaccins, 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/pandemieportal.asp
- Organisation mondiale de la santé (OMS) : www.who.int/csr/disease/swineflu/fr/index.html
- Agence européenne des médicaments (EMA) : www.emea.europa.eu/influenza/home.htm
- Centre de contrôle des maladies aux Etats-Unis (CDC) : www.cdc.gov/h1n1flu/
- Site du centre international de pharmacovigilance : www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=85898

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. InfoVac – ligne directe d'information sur les vaccins et les vaccinations. www.infovac.ch
5. OFSP. Recommandations de vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009. Etat au 24 novembre 2009.
6. EMEA. CHMP explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines. Septembre 2009. www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf
7. Swissmedic. Portail Pandémie. www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp
8. Commission fédérale pour les vaccinations. Grippe pandémique (H1N1) 2009 (Factsheet). Etat septembre 2009.
9. Johansen. Euro Surveill. 2009;14:19361.
10. Swissmedic. Vigilance Newsletter, décembre 2009, édition 9.
11. European Strategy for Influenza A/H1N1 Vaccine Benefit-Risk Monitoring. Octobre 2009. www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/european_strategy.pdf
12. Black S. Lancet. 2009. Epub ahead of print.
13. Uppsala Monitoring Centre. www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=85898. Etat au 10 décembre 2009.
14. OMS. www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/en/index.html. Etat au 19 novembre 2009.
15. EMEA. www.emea.europa.eu/pdfs/influenza/79038609en.pdf. Etat au 9 décembre 2009.
16. Jamieson. Lancet 2009;374:451-8.
17. Tamma. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201:547-52.
18. AFSSAPS. www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche-syndrome-GuillainBarre-2.pdf. Etat au 25 septembre 2009.
19. Pellegrini. Vaccine. 2009; 27:6959-65.

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 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 2010 – Genève