

# Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

N°4 - JUIN 1998

## Société de Toxicologie Clinique

### Président :

Pr H. LAMBERT

### Vice Présidents :

Pr M.L. EFTHYMIOU

Dr V. DANIEL

### Secrétaire général :

Dr P. HARRY

### Secrétaire associé :

Dr F. FLESCHE

### Trésorier :

Dr J.M. DROY

### Trésorier associé :

Dr J.Y. BREUREC

### Conseillers

Dr J. ARDITI

Pr P. MAHIEU

## Infotox

### Rédaction :

Dr Ph. SAVIUC

Dr J.M. DROY

Dr J.P. LEROY

### Téléphone :

0476 765 946

### Télécopie :

0476 765 670

## Sommaire

### Editorial

### Observations

### succintes

### Dossier: "Effets

### métaboliques des

### intoxications par

### l'acide Valproïque"

### Bibliographie

## Bloc Notes

Paris, 5-10.07.98

IUTOX

Lille, 9-12.12.98

3ième réunion

Informatique et CAP

EAPCC.

## Éditorial : La soumission chimique, une délinquance

Des manipulations psychiques à incidence délictuelle ou criminelle obtenues par l'administration, dans un but non thérapeutique, de substances médicamenteuses, de drogues ou autres molécules, sont rapportées de plus en plus fréquemment. Ces faits, à incidence judiciaire fréquente, sont actuellement mal reconnus par les toxicologues ou les urgentistes hospitaliers.

Leur reconnaissance passe nécessairement par une identification aussi précise que possible de la molécule en cause (éventuellement à posteriori, grâce à l'obtention de sérothèques systématiques devant toute anomalie mnésique, motrice ou mentale de cause non élucidée). Elle permet souvent, si suspectée à raison, une économie en journées d'hospitalisation et d'examen chez des sujets consultant pour des anomalies brutales du comportement pouvant prendre le masque d'une pathologie organique, type épilepsie ou ictus amnésique.

La fréquence de ces abus s'étend rapidement, tant en France qu'à l'étranger et pose de nouveaux défis aux toxicologues cliniciens.

Les molécules en cause sont essentiellement benzodiazépiniques, mais semblent s'étendre à d'autres hypnotiques récents, type cyclopyrrolones et imidazopyridines, ou à des drogues illicites, type amphétamines et à des non-médicaments (bromures).

Une telle situation soulève certaines

interrogations :

- L'assimilation peut-elle se faire avec les syndromes déjà décrits chez les "enfants chimiquement battus" ? et/ou aux aveux policiers, militaires ou psychiatriques obtenus sous psychotropes ?
- Les populations à risque peuvent-elles être identifiées (dans un but de prévention) ?
- Comment classer, sur le plan judiciaire, les violences exercées sur les victimes ? S'agit-il d'un "empoisonnement" auquel cas il s'agirait d'un crime passible des Assises ? De "coups et blessures volontaires" avec préméditation qui ne constituent qu'un délit et relèvent donc de la Correctionnelle ?
- Ces faits ne doivent enfin pas être confondus avec les "illusions" dénoncées sous psychotropes, ou les "médicaments-alibis", argument dont se réclament certains accusés après des actes délictuels.
- L'élucidation de ces phénomènes de soumission chimique est à son tout début en toxicologie clinique.

Chantal BISMUTH  
Sylvain DALLY

## OBSERVATIONS SUCCINCTES

**INTOXICATION COLLECTIVE PAR TRICHOLOME EQUESTRE (Bidaou) :** Une femme de 56 ans consomme 4 jours de suite des **tricholomes**. A J5, asthénie, myalgies, à J7 urines foncées, cytolysé hépatique, pas de dosage des CPK. Persistance d'une asthénie importante, simple surveillance à domicile. Perte de poids > 10 Kg et asthénie résiduelle pendant 1 an. Nouvelle consommation du champignon, pendant 3 jours avec 10 autres convives. A J4 asthénie musculaire intense, A J6 myalgies, sueurs, urines rouges. A J8 CPK 295 000 UI, myoglobulinémie à 47 000 µg/l, insuffisance rénale aiguë. Détresse respiratoire. Défaillance cardiaque irréversible malgré les traitements symptomatiques.

**A l'autopsie :** lyse musculaire non spécifique avec atteinte myocardique. La recherche d'**Orellanine** est négative (laboratoire de Grenoble). Parmi les autres convives un cas de rhabdomyolyse avec CPK à 22 000 UI sans atteinte rénale, un autre cas avec CPK à 15 000 UI et insuffisance rénale modérée.

**Discussion :** Dans cette intoxication collective, seuls les chapeaux des champignons ont été consommés par les dix convives dont 3 ont présenté des signes d'intoxication. Il pourrait s'agir d'une confusion entre les **tricholomes équestres** et certains **cortinaires** surtout s'ils sont jeunes (*cortinarius semi-sanguineus* et *cortinarius splendens*).

**CANNABIS :** Un jeune embauché dans une entreprise offre, au cours d'une soirée, de la mousse au chocolat à ses collègues qui présentent plus ou moins rapidement des hallucinations, des fourmillements des extrémités, une tachycardie, une mydriase et dans un cas une rétention urinaire. La durée des symptômes est de quelques heures. La recherche de toxiques révèle dans les urines la présence de **cannabis** :

**tétrahydrocannabinol** à 50 µg/g de créatinine urinaire.

**ARSENIC :** Un homme de 45 ans est retrouvé somnolent à son domicile avec des emballages de Lexomil® et de Donormyl®. Admis à la 4<sup>ème</sup> heure il présente une diarrhée acqueuse fécale. La Kaliémie est à 3,1 mmol/l. A H5, fibrillation ventriculaire puis asystolie et décès. La recherche initiale de toxiques retrouve dans le sang la présence de benzodiazépines, une

alcoolémie à 0,12 g/l. L'autopsie montre une nécrose gastrique, une lyse pancréatique et la présence de sang dans la lumière intestinale. Une analyse toxicologique plus poussée révèle la présence d'arsenic dans le sang à la concentration de 6,13 mg/l. L'enquête à domicile retrouve une bouteille d'eau contenant 271 mg/l d'**arsenic**. Il semble que le toxique provienne de l'entreprise où la victime travaillait.

**CURARES :** Un homme de 70 ans, ancien infirmier anesthésiste, est retrouvé mort chez lui, pantalon et slip baissés. Près de lui on retrouve des flacons de Rohypnol®, Hypnovel®, Norcuron®, Pavulon®. La seringue utilisée est sans aiguille. Les recherches toxicologiques dans le sang révèlent un taux de Midazolam à 164 ng/ml et surtout la présence de curares globaux à 1,55 mg/l. L'autopsie ne montre aucune anomalie.

**Discussion :** Il s'agit de toute évidence d'une injection intra-rectale ce qui montre qu'à fortes doses les curares sont bien absorbés à ce niveau.

**CIGUATERA :** 5 marins consomment sur leur bateau un poisson de corail. A H1, nausées, vomissements, paresthésies de la face et des extrémités, bradycardie. Persistance de celle-ci ainsi que d'une dysurie chez l'un des intoxiqués. On évoque un **syndrome ciguatérique** à partir d'un poisson de la mer des Andaman...(au sud du Golfe du Bengale pour les mauvais en géographie).

# *LE DOSSIER*

## EFFETS METABOLIQUES DES INTOXICATIONS PAR L'ACIDE VALPROIQUE APPROCHE THERAPEUTIQUE

R. Bedry - CAP Bordeaux

L'acide Valproïque (Dépakine®) est un antiépileptique majeur utilisé dans le traitement de formes variées d'épilepsies généralisées, focalisées simples ou complexes. C'est aussi un des métabolites de la dégradation du Valpromide (Dépamide®), normothymique utilisé en psychiatrie. Il agit en activant la neurotransmission GABAergique.

Une hépatotoxicité de la molécule en rapport avec une sensibilité individuelle provoque des effets secondaires mortels, très rares. On observe plus fréquemment des effets dose-dépendants : atteinte hépatique, troubles du métabolisme de la carnitine. Ces effets métaboliques ont été retrouvés lors d'intoxications aiguës graves provoquant : **hyperammoniémie, hypo-carnitinémie, acidose lactique.**

### RAPPEL BIOCHIMIQUE

Il est nécessaire pour comprendre le métabolisme normal et pathologique de l'acide Valproïque. Sa configuration spatiale est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport, de son métabolisme intramitochondrial et de son élimination.

#### 1 - Métabolisme des acides gras

Dans la cellule hépatique ils doivent être activés en esters d'acyl-CoA avant de se lier à un transporteur, **la carnitine**, pour accéder à leur site de métabolisme intramitochondrial. La bêta oxydation mitochondriale des acides gras libère de l'acetyl-CoA, substrat essentiel du cycle de Krebs. Lorsque l'acetyl-CoA est produit en excès, celui-ci est converti en acéto-acétate, bêta-hydroxybutyrate et acétone. S'il existe une difficulté de transport à travers la membrane mitochondriale, le métabolisme des acides gras est dévié vers

une oméga-oxydation à l'intérieur des microsomes (dérivés dicarboxyliques). Le même processus se déroule avec l'acide Valproïque.

#### 2 - Cycle de l'urée

Il est presque exclusivement hépatique. L'ammoniaque libre provenant de la désamination oxydative du glutamate fournit le premier groupement aminé pour l'entrée dans le cycle. Une des étapes de ce métabolisme peut être inhibée par l'acide valproïque : le blocage de la **carbamoyl phosphate synthétase** entraîne une élévation de l'ammoniémie.

Le cycle de l'urée interagit avec le cycle de Krebs car un excès d'ammoniaque va altérer la respiration cellulaire en agissant sur l'alphacétoglutarate et en provoquant un épuisement des réserves de celui-ci qui est nécessaire au bon fonctionnement du cycle de Krebs ( $\text{NH}^3 + \text{alphacétoglutarate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \Rightarrow \text{Glutamate} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$ ).

#### 3- La carnitine et son métabolisme

La **carnitine** (acide 3-hydroxy-4-triméthyl-amino-butyrique), amine quaternaire constituant naturel des tissus animaux, joue un rôle fondamental dans le métabolisme lipidique. Une grande partie provient de l'alimentation carnée et lactée. Il existe aussi une synthèse endogène à partir de la lysine et la méthionine. La dernière étape de cette synthèse est catalysée par une **gamma butyrobétaine hydroxylase**, enzyme déficiente chez le jeune enfant. Il existe un stockage tissulaire : 2,5 à 4 mmol/g alors que la concentration plasmatique n'est que de 45 à 85 mmol/l. L'élimination est urinaire, sous forme d'esters (acyl-carnitine), permettant l'élimination d'acides organiques et de xénobiotiques.

La carnitine a un rôle essentiel dans le transport des acides gras à chaîne longue à travers la membrane mitochondriale qui aboutit à l'acétyl-CoA ; elle a aussi un rôle régulateur dans le maintien du rapport acyl-CoA/CoA libre intramitochondrial et CoA libre/AcétylCoA et enfin un rôle détoxiquant : élimination de la mitochondrie de fragments acylés issus de la bêta oxydation (acyl-carnitine). Elle permet donc l'élimination des métabolites issus de réactions incomplètes et potentiellement toxiques. L'acide valproïque est ainsi éliminé sous forme de Valproyl-carnitine.

**Le déficit en carnitine** : il entraîne une inhibition du transport des acyls et une accumulation d'acyl-CoA dans la mitochondrie d'où blocage du métabolisme mitochondrial.

Les déficits **primaires** sont liés à un défaut génétique du transport de la carnitine à travers les membranes cellulaires. Les déficits **secondaires** provoquent une déplétion des stocks tissulaires et sériques de carnitine. Ils sont soit d'origine génétique : déficits en acyl-CoA déshydrogénase, anomalie du cycle de l'urée (déficit en ornithine carbamyl transférase) ; soit acquis dont les causes sont pluri-factorielles : insuffisance d'apport (nutrition parentérale prolongée), déperditions (hémodialyse chronique), médicaments (acide valproïque, pivampicilline). Certains déficit enzymatiques partiels sont révélés lors d'un traitement par l'acide valproïque.

Les manifestations cliniques de ces déficits en carnitine s'expriment par une atteinte musculaire (muscles striés, cardiomyopathies), neurologique (oedème cérébral, coma) et une atteinte hépatique (hypoglycémie, hyperammoniémie, acidose métabolique, syndrome de Reye).

**La supplémentation en carnitine** : le Levocarnil® est présenté sous forme buvable ou injectable ; per-os la demi-vie moyenne de distribution est de 3 heures , d'élimination de 17 heures. Par voie intraveineuse, la demi-vie moyenne de

distribution est inférieure à 1 heure, et d'élimination d'environ 24 heures.

La posologie recommandée est de 25 à 75 mg/kilo/jour par voie IV et de 50 à 100 mg/kilo/jour par voie orale. Il n'y a pratiquement pas d'effets indésirables et aucune contre indication à l'administration du médicament.

## L'ACIDE VALPROÏQUE

### 1 - Absorption, distribution et métabolisme

L'absorption digestive est quasi complète. Il existe une forte liaison protéique (80 à 94 %).

Le métabolisme est essentiellement hépatique et on se souvient de l'analogie structurale de l'Acide Valproïque avec les acides gras : la bêta oxydation intramitochondriale nécessite la présence de **carnitine** pour le transport transmembranaire de l'acide valproïque sous forme de Valproyl-carnitine. Lorsque, par défaut de carnitine, le transport de l'acide valproïque n'est plus assuré dans la mitochondrie, il subit une oméga-oxydation microsomale aboutissant à des dérivés hépato-toxiques.

### 2 - Les effets toxiques de l'acide Valproïque

#### *Interférence avec le métabolisme des acides gras*

L'inhibition de la bêta oxydation de ceux-ci entraîne une diminution de la cétogénèse, une acidurie organique dicarboxylique, une diminution de la carnitine circulante, une diminution du CoA et de l'acétyl-CoA et une hyperglycémie.

Certains métabolites de l'acide Valproïque seraient directement hépatotoxiques : le **Valproyl-CoA** qui s'accumule dans les hépatocytes et l'**acide 2-n-propyl-4-pentenoïque** (produit de l'oméga-oxydation) qui est un analogue structural de l'acide 4-pentenoïque. Un traitement associé par phénytoïne et carbamazépine favorise la production de ce métabolite.

*L'hyperammoniémie* est fréquente et résulte de deux mécanismes :

- Inhibition au niveau du cycle de l'urée de la carbamyl phosphate synthétase dans le cycle de l'urée. Cette action est **dose-dépendante** et l'inhibition du cycle de l'urée est responsable d'une altération du métabolisme des acides aminés avec hyperaminoacidémie.

- Au niveau rénal : modification de la perméabilité mitochondriale avec augmentation du transport de la glutamine et stimulation de la glutaminase rénale d'où élévation de la production d'ammoniaque par le rein ( $\text{Glutamine} + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{Glutamate} + \text{NH}_3$ )

#### ***L'acidose lactique***

Une acidose métabolique avec trou anionique élevé et hyperlactatémie paraît assez fréquente lors des intoxications aiguës par l'acide Valproïque. Bien que le mécanisme en soit mal connu, certains auteurs relient ce symptôme à une action propre du toxique. Et l'on sait que la production de lactate est étroitement liée au métabolisme du glutamate et de l'ammonium dans le rein.

#### ***L'hypocarnitinémie***

L'acide Valproïque se combine avec la carnitine pour former un Valproyl-carnitine-ester transporté hors de la mitochondrie et excrété dans les urines, ce qui entraîne une déplétion progressive en carnitine lors des traitements au long cours qui par ailleurs augmentent la clairance rénale de l'acyl-carnitine et diminuent la réabsorption rénale de la carnitine.

Enfin, l'acide Valproïque inhibe la biosynthèse de la carnitine en diminuant le taux d'**alpha-cétobutarate**, cofacteur de la **butyrobétaine hydroxylase**.

### **3 - Acide Valproïque et supplémentation en carnitine**

*Dans les traitements au long cours* la L-carnitine permet de corriger le déficit en carnitine ainsi que les signes cliniques fonctionnels induits par le traitement.

*Dans les intoxications aiguës par l'acide valproïque*

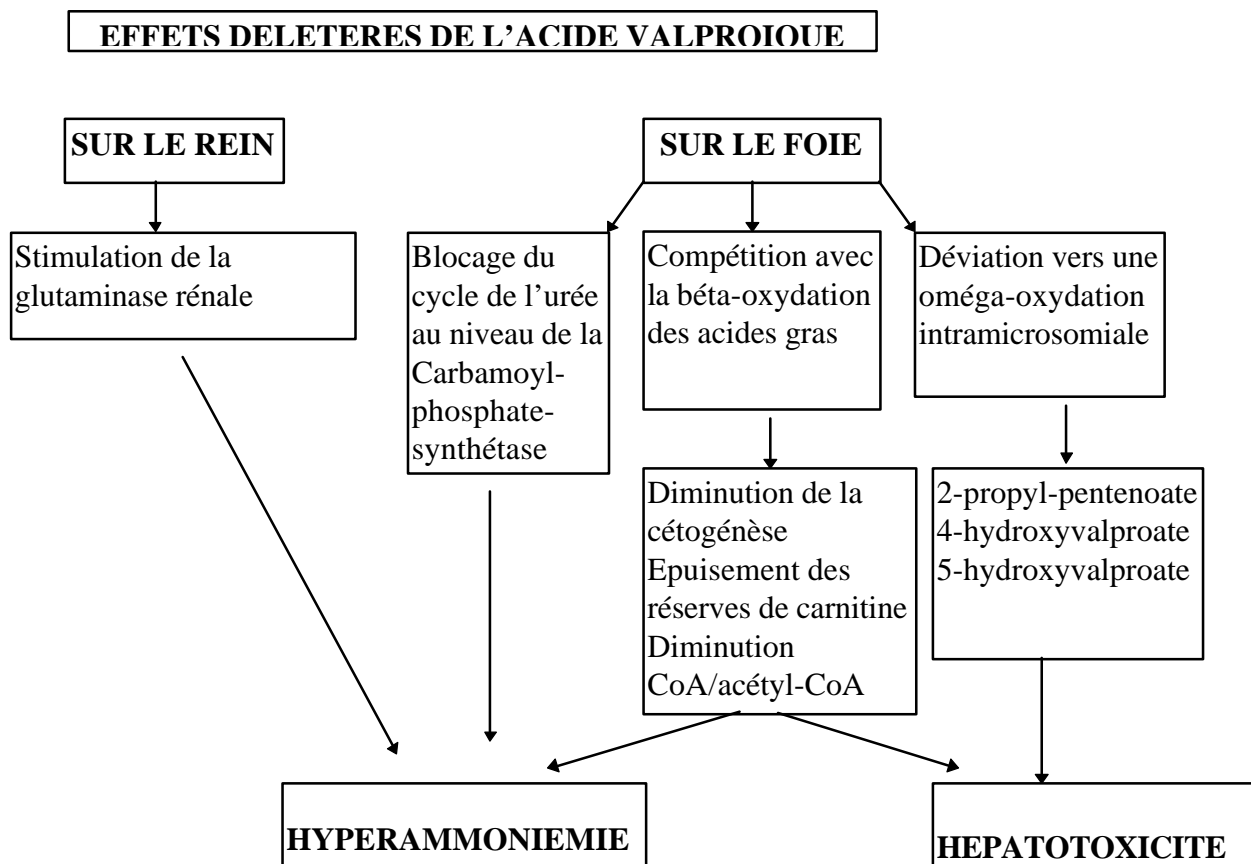
La plupart des intoxications aiguës ont une évolution favorable malgré l'ingestion de doses parfois massives. Les signes cliniques sont essentiellement neurologiques avec troubles de la conscience, coma parfois très profond.

Des altérations hémodynamiques avec bradycardie et collapsus cardio-vasculaire ont également été décrits. Sur le plan biologique, les anomalies métaboliques les plus fréquentes sont l'hyperammoniémie et l'hyperlactatémie.

Il existe dans la littérature quelques observations d'intoxication fatale, le décès survenant dans un contexte d'oedème cérébral avec hyperammoniémie voisin du syndrome de Reye. Jusqu'à présent les auteurs suggéraient que ces intoxications graves étaient révélatrices d'enzymopathies non décelées et découvertes lors du tableau aigu. Ces données ont abouti à des propositions de supplémentation par la L-carnitine lors des intoxications aiguës.

Des travaux préliminaires ont été réalisés au CHU de Bordeaux. Outre le traitement symptomatique habituel (réanimation respiratoire, correction des désordres hémodynamiques et métaboliques, évacuation digestive par lavage et administration d'adsorbants digestifs), certains intoxiqués ont bénéficié d'un apport par la L-carnitine à la dose de 50 mg/Kg/jour par voie intraveineuse jusqu'à normalisation de l'ammoniémie.

En raison du faible nombre de patients traités il est extrêmement difficile d'analyser ces résultats et si l'on constate bien une diminution de l'ammoniémie et de la lactatémie plus rapide que dans le groupe témoin, l'effet sur l'évolution clinique est impossible à évaluer. La seule conclusion que l'on peut en tirer est que le traitement par la L-carnitine au cours d'une intoxication par l'acide Valproïque semble être très **satisfaisant intellectuellement, probablement efficace et sans danger** mais nécessite la mise en place d'un protocole d'étude multicentrique qui permettra au vu d'un nombre suffisamment important de cas traités d'évaluer l'intérêt réel.



### BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE

1. Berthelot-Moritz F, Chadda K, Chanavaz I, Leroy JP, Droy JM, Bonmarchand D, Leroy J. Fatal sodium valproate poisoning. *Intensive care Med* 1997; 23 :599
2. Bolanos JP, Medina JM. Mini review. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci* 1997 ; 60 :1933-1942
3. Coulter DL. Carnitine, Valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991 ; 6 : 7-14
4. Dumoulin A, Lapostolle F, Adnet F, Muzynski J, Baud FJ. Acidose et hyperlactatémies lors des intoxications aiguës par le valproate de sodium. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 555-557
5. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol.* 1996 ; 20 : 55-58
6. Kossak BD, Schmidt-Sommerfeld E, Tonsgard JH, Schoeller D. Fatty acid  $\beta$ -oxydation during valproic acid therapy and the rôle of carnitine. *Ann Neurol* 1991 ; 30 : 448-449
7. Krähenbühl S. Carnitine metabolism in chronic liver disease. *Life Sci* 1996 ; 1996 ; 59 : 1579-1599
8. Raby WN. Carnitine for valproic acid-induced hyperammonemia. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1168-1169
9. Riche H, Salord F, Marti-Flich J, Jourdan C. Acidose métabolique induite par le valproate de sodium injectable. *Presse Med* 1996 ; 25 :642
10. Sewel AC, Bohles HJ, Herwig J, Demirkol M. Neurological deterioration in patients with urea cycle disorders under valproate therapy - a cause for concern. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 593-594
11. Van Wouwe JP. Carnitine deficiency during valproic acid treatment. *Int J Vitam Nutr Res* 1995 ; 65 : 211-214

## BIBLIOGRAPHIE

Aux Etats-Unis, la cause la plus fréquente de Priapisme est **l'injection intracaverneuse de médicaments** pour le traitement de l'impuissance. Heureusement, comme c'est un accident fréquent, son traitement est bien codifié et connu des médecins concernés. Il consiste à prélever environ 60 ml de sang au niveau du pénis puis à y injecter 200 µg de phényléphrine. *Mayo Clin. Proc.* 1997 ; 72 : 350-355.

Une équipe britannique rapporte 3 cas d'atteinte oculaire secondaire à la manipulation de **tarentules** : un cas de kérato-conjonctivite due à une tarentule thaïlandaise (*Haplopelma minax*), d'évolution favorable en quelques jours d'un traitement par un collyre corticoïde : 2 cas de panuvéite persistante imputables à une tarentule chilienne (*Grammastola-cala*), avec granulomes cornéens, iritis, synéchies antérieures, cataracte, lésions du corps vitré et chorioretinite, évolutifs après 24 et 72 mois d'un traitement corticoïde par voie générale. Dans les 3 cas les malades étaient droitiers et les lésions prédominaient à l'œil droit. Elles étaient dues aux poils urticants des tarentules. Ces araignées étaient des animaux « domestiques ». L'élevage de tarentule est en effet à la mode Outre-Manche... Il n'y a pas de risque d'envenimation grave avec les espèces commercialisées mais cette publication montre que le danger n'est pas absent. Il est de la responsabilité des vendeurs d'informer correctement les acheteurs sur les risques liés à ces animaux, encore faudrait il qu'eux même soient informés. *Br. Med. J.* 1997 ; 314 : 1524-1525.

L'inhalation de fibres d'**amiante** augmente le risque de cancer bronchopulmonaire. Plusieurs auteurs ont écrit que la survenue d'un cancer bronchique imputable à l'amiante n'était envisageable que chez les malades déjà atteints d'une fibrose pulmonaire (asbestose). Une récente revue de la littérature montre que les études épidémiologiques publiées ne sont généralement pas significatives. Elle ne permettent pas d'affirmer que le risque de cancer bronchopulmonaire n'est pas augmenté chez les individus exposés à l'amiante et sans signe d'asbestose. Mais plusieurs études récentes montrent qu'une exposition à de **faibles concentrations d'amiante** augmente discrètement la fréquence des cancers bronchiques. Ces individus n'ont pas d'asbestose car la fibrose est une complication des expositions à de fortes concentrations de fibres. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1997 ; 23 : 92-103.

Une nouvelle étude expérimentale réalisée chez le lapin montre que l'irrigation oculaire avec une solution à 1% de gluconate de calcium n'est pas plus efficace que le sérum physiologique pour le traitement des projections oculaires d'**acide fluorhydrique** (0,05 ml d'une solution à 2%). Les injections sous conjonctivales de gluconate de calcium (1%) aggravent les lésions produites par l'acide fluorhydrique. *Human Exp. Toxicol* ; 1997 ; 16 : 223-228.

## **BLOC NOTES :**

### **Congrès et réunions :**

**Paris, 05-10 Juillet 1998 - Dernier Rappel**

8<sup>ième</sup> Congrès International de Toxicologie : IUTOX/ICT.

**Programme :** Mises au point sur les toxines naturelles, le vieillissement et cancer, études sur les volontaires en toxicologie, étude séquentielle du génome humain et perspectives en toxicologie.

**Ateliers-tables rondes :** Le syndrome de la guerre du golfe, toxicocinétique et toxicodynamique chez l'homme, applications médicales de l'informatique et d'internet en toxicologie, accréditation internationale des toxicologues, IPCS-OMS harmonisation des données sur l'exposition humaine aux produits chimiques

**Symposiums :** susceptibilité génétique en toxicologie professionnelle, pollution de l'environnement - sensibilisation respiratoire et asthme, cytokines : cytokines et dermites de contact par les irritants, cytokines inductibles par oxyde nitrique, modèles toxicologiques et désordres neurologiques humains, risques humains et environnementaux provoqués par l'exposition aux produits chimiques, nouvelles tendances en toxicologie médico-légale.

**Renseignements :** *secrétariat du Congrès : SOCFI, ICT-VIII, 14, rue Mandar 75002 Paris - Tel : 01 44 88 25 25 - Fax : 01 40 26 04 44 - E-mail : socfi@socfi.fr*

**Remarque :** **il s'agit de la plus importante manifestation mondiale de Toxicologie à laquelle participent de très nombreux toxicologues chercheurs, biologistes et cliniciens du monde entier : Etats-Unis, Europe, Pays asiatiques. Il est donc souhaitable que la participation française soit forte.**

**Lille, 09 - 12 Décembre 1998**

3<sup>ième</sup> rencontre sur le thème « Informatique et Centres anti-poisons » organisée par l'Association Européenne des centres anti-poisons.

Il s'agit de la 3<sup>ième</sup> réunion de ce type après les rencontres de 1991 et 1995 organisées conjointement par M. Mathieu (CAP de Lille) et P. Kulling (CAP de Stockholm).

**Thèmes retenus :** Bases : composition produits, cas cliniques. Harmonisation des données. Apport d'Internet pour les Centres anti-poisons. Toxicovigilance. Toxicocinétique. Extraction des données. Assurance qualité. Aspects éthiques et médico-légaux.

**Organisation scientifique :** *Docteur M. MATHIEU-NOLF - CAP - 5 av Oscar Lambret 59037 LILLE Cedex. Tel. 03.20.44.44.44 - Fax : 03.20.44.56.28 - e-mail : mmathieu@chru-lille.fr*

### **A paraître en Juin 1998 :**

« **Pharmacologie et toxicologie médico-légales** » Elsevier Collection option Bio, ouvrage collectif coordonné par **Pascal Kintz**, Président de la Société Française de Toxicologie Analytique. Mise au point très complète sur les nouvelles techniques analytiques en toxicologie qui pourra trouver sa place dans les livres de référence de tous les toxicologues cliniciens.