

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM Rennes

N° 84 JUILLET - AOUT 99

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

CONDUITE A TENIR EN FRANCE METROPOLITAINE, EN CAS DE : I - MORSURE DE VIPERE

En France, c'est à la saison chaude, allant d'avril à septembre, qu'apparaissent les cas de morsures de vipères avec un pic de fréquence en juillet et août. Peu de formes graves sont rapportées (5 à 10 % des morsures)¹. Cependant, la possibilité d'une envenimation grave et le risque de mortalité (environ 1 à 3 cas mortels par an) imposent de connaître leur prise en charge^{1,3}.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les principales espèces de vipères rencontrées en France sont *Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera ursinii* et *Vipera ammodytes*^{3,4}.

Lors d'une morsure chez l'homme, leur venin induit une symptomatologie identique, à l'exception de celui d'une certaine population de vipères de l'espèce *aspis* qui est fortement neurotoxique. Leur diffusion locorégionale et systémique est à l'origine de leur toxicité dose-dépendante^{2,3}.

Le venin de la vipère est constitué d'enzymes et de toxines dont la fonction est d'immobiliser la proie et de la prédigérer.

La neurotoxine (paralyse par atteinte de la jonction neuromusculaire) et la myotoxine (rhabdomyolyse) ont une activité généralement modérée, mais celle de l'hématotoxine (trouble de la coagulation) et des cardiotoxines (troubles de la perméabilité vasculaire, troubles cardiaques) est plus notable^{1,3}.

Les enzymes (phospholipase, hyaluronidase, protéinases, peptidases, l-amino-oxydases) sont responsables des phénomènes vasoplégiques et œdémateux par fuite capillaire massive^{1,3}.

L'ENVENIMATION N'EST PAS SYSTEMATIQUE^{1,2,3,4}

30 à 40 % des morsures de vipères ne s'accompagnent pas d'envenimation. En effet, l'injection du venin est un phénomène volontaire que le reptile contrôle. L'importance de l'envenimation peut dépendre de l'espèce, de l'âge, de la taille, de l'état de santé de la vipère et de son «stock» de venin, celui-ci se reconstituant en 8 à 15 jours.

SAVOIR RECONNAITRE LES SIGNES DE L'ENVENIMATION ET APPRECIER LA GRAVITE^{1,2,3,4}

L'œdème local est le premier signe de l'envenimation. Son délai d'apparition et sa vitesse d'extension ont une valeur pronostique indicative¹. Il apparaît dans les minutes qui suivent la morsure et est à l'origine d'une douleur violente due à la distension du tissu cutané. Il se parsème rapidement de taches ecchymotiques, purpuriques et de phlyctènes pouvant masquer la trace de la morsure. L'œdème peut s'étendre au membre mordu ou à l'ensemble du corps. Des compli-

cations à type de nécrose et de gangrène sont exceptionnelles. L'absence d'œdème 2 heures après la morsure écarte, en principe, la possibilité d'envenimation¹.

Les signes systémiques sont absents dans les cas d'envenimation légère. Dans les cas modérés et graves, ces signes apparaissent souvent dans les premières heures qui suivent la morsure.

On observe :

- **des troubles digestifs** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées,
- **des troubles cardio-vasculaires** : hypotension artérielle modérée, douleurs thoraciques.

Les principales complications sont l'état de choc hypovolémique, l'œdème aigu pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë, des troubles majeurs de la coagulation, notamment une coagulation intravasculaire disséminée. Il peut y avoir une réaction d'hypersensibilité immédiate au venin (urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme, choc anaphylactique). Des manifestations neuromusculaires ont également été décrites : des myalgies avec une augmentation des CPK évoquant une rhabdomyolyse, des atteintes neurologiques décrites essentiellement dans le sud de la France après morsures de vipères de l'espèce *aspis* (les signes loco-régionaux sont alors pauvres ; une paralysie oculomotrice apparaît plusieurs heures après la morsure). Le décès peut survenir dans un tableau de défaillance multiviscérale.

L'appréciation de la gravité de l'envenimation devra toujours précéder et déterminer la prise en charge thérapeutique.

PROPOSITION D'ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE MORSURE DE VIPERE (Cf. Feuille complémentaire)

Conclusion : Peu de morsures vipérines sont graves mais nécessitent une surveillance et un traitement médical adapté à la gravité de l'envenimation. Leur prévention simple peut être rappelée aux promeneurs : porter des pantalons et des chaussures montantes, regarder où l'on s'assoit, où l'on met les mains, se munir d'un bâton et marcher bruyamment afin d'engendrer des vibrations au sol qui font fuir les vipères.

Isabelle NICOLLE, Pharmacien Assistant

REFERENCES

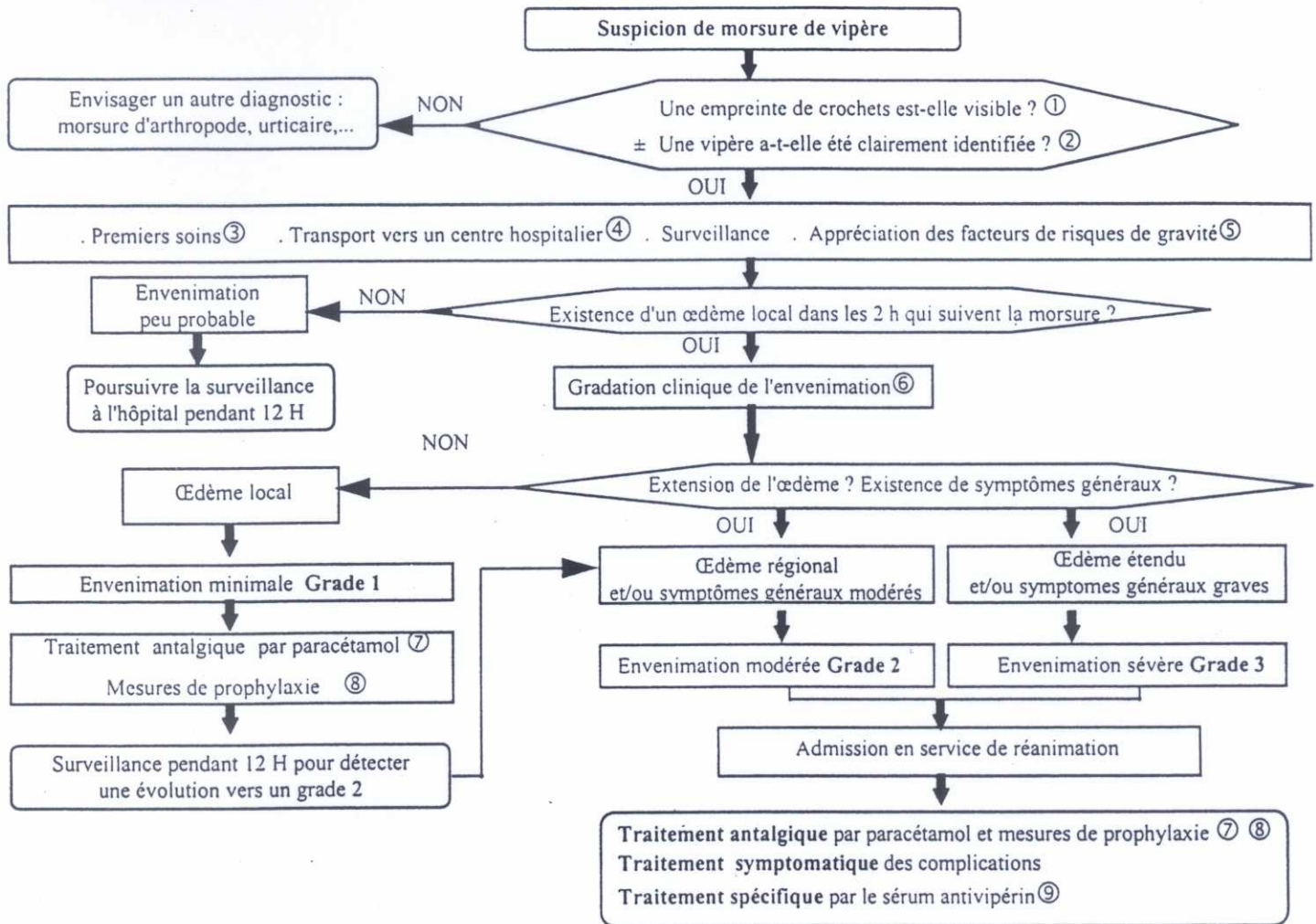
1. VALLET et al EMC, Urgences 1996 ; 24-117-A-20.
2. MAY T et al La Revue du Prat Méd Générale 1996, 348 : 26-27.
3. BIOT et al Lyon Pharmaceutique 1994 ; 45, 5 : 321-325.
4. GARNIER et al La Revue Prescrire 1986 ; 6, 56 : 22-26.
5. FAVAREL-GARRIGUES Le Concours Médical 1996, 118 :26-27.
6. GELLERT GA NEJM 1992 ; 327 : 1322.

Hyménoptères	Abeille	Guêpe	Frelon
Mécanisme de piqûre ¹	A l'extrémité de leur abdomen, un appareil piqueur plus développé chez les femelles = glande à venin + aiguillon		
	Aiguillon barbelé empêchant toute rétraction lors de la piqûre ⇒ une seule piqûre possible : le dard reste dans le derme. L'insecte meurt.	Aiguillon plus lisse pouvant se retirer sans difficulté ⇒ plusieurs piqûres possibles	Aiguillon de 5 à 6 mm de longueur ⇒ injection intravasculaire possible
Agressivité ²	+	++	+++
Périodes ²	En relation avec le cycle biologique des hyménoptères ⇒ prédominance en Août. En journée, piqûre surtout aux heures chaudes Agressivité augmentée par temps orageux ou vent important		
Lieux ²	Ruche + aires de butinage ⇒ jardins et campagnes	Abords des nids, des vergers, à proximité des déchets en ville	
Victimes ²	Hommes (2/3) Femmes (1/3) Prédominance sujets jeunes Professions plus exposées : apiculteurs, agriculteurs, professions de plein air		
Symptômes ^{1, 3, 4}	<p>Piqûre unique En général bénigne :</p> <ul style="list-style-type: none"> • douleur aiguë, immédiate • érythème • œdème plus important quand il s'agit de muqueuse. La localisation bucco pharyngée est la seule dangereuse (œdème de la langue, du palais, de la glotte avec risque d'asphyxie mortelle) <p>Piqûres multiples Facteurs aggravants : nombre de piqûres, quantité de venin inoculé Signes locaux + troubles digestifs ⇒ nausées, vomissements et/ou + troubles cardiovasculaires ⇒ hypotension voire collapsus et/ou + troubles neurologiques ⇒ convulsions, coma</p> <p>Accident allergique</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 % à 18 % en fonction des études • survient rapidement en 30 minutes • Manifestations : - signes cutanés : rash, urticaire, oedème de Quincke - troubles respiratoires : dyspnée, bronchospasme - choc anaphylactique <p>Réaction retardée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plus rare, survient 1 à 15 jours après la piqûre • Manifestations retardées : - réactions locales - réactions locorégionales - réactions générales - symptômes de la maladie sérique : éruption cutanée, arthralgie, fièvre, adénopathie, polyuvérites, avec guérison sans séquelle en 1 à 2 semaines. 		
Conduite à tenir ^{2, 4, 5} si piqûre banale unique	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si abeille : retirer le dard en raclant la peau avec l'ongle ou la lame d'un couteau. Eviter la pince à épiler. 2. Il est théoriquement possible que l'Aspivenin® ait, ici, une certaine efficacité (Aspiration superficielle) La chaleur favorisant la destruction de ces venins thermolabiles, on peut aussi approcher une source de chaleur (cigarette, allume cigare, sèche cheveux...) durant 1 à 2 mn. ou immerger la zone lésée dans de l'eau très chaude (limite tolérée ≈ 45° C) pendant quelques minutes. 3. Traiter les symptômes bénins de la piqûre : <ul style="list-style-type: none"> • désinfection de la plaie • pose de glace pour limiter la diffusion du venin et réduire l'œdème • en cas de prurit, on adjoint un antihistaminique ou une crème corticoïde pendant 2 à 3 jours • vérification de la vaccination antitétanique surveiller l'apparition de signes généraux et/ou l'extension des réactions locales		
Si réaction générale (urticaire, oedème de Quincke, choc anaphylactique)	⇒ URGENCE ABSOLUE : appeler SAMU/SMUR. Dans l'attente, prodiguer les premiers secours (calmer, allonger la victime, tête et jambes relevées. Si indiqués et disponibles, utiliser les médicaments de la trousse d'urgence (cf. Encadré page 4)		
Prévention ^{2, 4, 5} Conseils généraux	<ul style="list-style-type: none"> • Se laver les mains et le visage après chaque repas • Faire détruire les nids aux abords des habitations par les pompiers • Déconseiller la marche pieds-nus • Ne pas s'approcher trop près des ruches ou des nids • Ne pas gesticuler en présence d'hyménoptères • Eviter de travailler en plein soleil car la sueur attire les insectes 		
Pour les patients allergiques	<ul style="list-style-type: none"> • Jamais de repas en plein air • Ne pas utiliser de parfums, huiles solaires, cosmétiques car odorants • Eviter les vêtements de couleurs vives • Avoir en permanence sur soi une trousse d'urgence (cf. Encadré page 4) • Conseiller la désensibilisation aux venins d'hyménoptères • Signaler l'allergie au médecin traitant afin qu'il évite de prescrire un traitement par bêta-bloquants (aggravent la réaction anaphylactique et peuvent rendre inefficace l'action de l'adrénaline). 		

D'INSECTES

Autres Insectes à Risques sous nos climats	Tiques : <i>Ixodes ricinus</i> (Groupe des acarions)	Moustiques (Famille des culicidés)
Mécanisme de piqûre/morsure 6, 7, 8	Rostre antérieur correspondant aux pièces buccales. La tique prélève le sang par aspiration après pénétration de ses pièces buccales dans l'épiderme. L'engorgement peut durer plusieurs jours et s'accompagne d'injection de salive pour empêcher la coagulation et les réactions locales de défense de l'hôte.	Femelle hématophage pourvue d'un appareil buccal de type piqueur/suceur dont les pièces sont allongées en stylets perforants. Salive anticoagulante. • Périodes : belles saisons dans les régions tempérées. • Pic d'agressivité chez la plupart des espèces : crépuscule ou durant la nuit.
Lieux 6, 8	Forêts des zones tempérées et froides de l'Europe + zones bocagères	Selon les espèces : habitations, extérieurs.
Victimes	Promeneurs, forestiers...	Sans exclusivité !
Symptômes 4	• Indolore, ne provoque pas de prurit ⇒ passe inaperçue	Réaction normale • rapide • petite papule rouge ± prurigineuse • taille entre 2 et 4 mm avec au centre la présence d'un petit filet de sang • Disparaît en 15 mn à 3 h
Complications 5, 8	Les femelles adultes en période de reproduction sécrètent une salive neurotoxique à l'origine d'un syndrome appelé «paralysie ascendante à tique». <u>Tableau clinique :</u> • apparition 2 à 7 jours après la fixation de la tique (généralement au niveau de la nuque, derrière les oreilles) de prodromes à type de malaise, irritabilité, paresthésies des extrémités. • 24 à 48 h plus tard, se développe une neuropathie périphérique motrice ascendante pouvant aboutir chez les enfants ou les individus fragilisés, à une ataxie, voire à une paralysie respiratoire (rare chez nous, aucun cas mortel en Europe).	Réaction anormale : si perdure plus d'un jour et présente un aspect clinique différent - <u>locale immédiate</u> : les plus courantes. Marque rouge vif entre 2 et 10 mm - <u>locale retardée</u> : si personne sensible : 12 h plus tard marques rouges et chaudes au site de la piqûre : certaines peuvent prendre des aspects cliniques impressionnants : vésicules liquidiennes, voire des bulles de plusieurs centimètres de diamètre.
Complications infectieuses 7	La tique est vectrice de multiples agents pathogènes : • spirochète (<i>Borrelia burgdorferi</i>) de la Borréliose de Lyme. • flavivirus TBE de la méningoencéphalite à tiques • rickettsie (<i>Ehrlichia</i>) responsable de l'ehrlichiose granulocytaire humaine. • plus rarement un protozoaire : <i>Babesia divergens</i> responsable de la babésiose.	- <u>générale</u> : réaction de type anaphylactoïde très rare, surtout comparativement aux hyménoptères. Aucun cas mortel en Europe.
Conduite à tenir 4, 6, 8, 9, 10	• Le traitement consiste à ôter la tique, au plus tôt, sans l'arracher, si possible moins de 10 heures après sa pénétration, et impérativement avant 48 heures pour éviter les risques majeurs (transmissions de germes et injections de salive neurotoxique). • Anesthésier ou priver la tique d'oxygène : application pendant plusieurs minutes d'un coton imbibé d'éther, de vaseline, d'alcool. • La tique est délogée avec une pince à épiler, en exerçant une traction douce et constante dans l'axe du corps, sans le redresser ce qui casserait le rostre à sa base. Sinon les pièces buccales devront être enlevées ensuite. (Garder la tique peut aider à l'exploration microbiologique). • Désinfection soignée de la plaie • Informer le patient de surveiller : . les points de piqûre à la recherche d'un érythème. . l'apparition de fièvre. • L'antibioprophylaxie est controversée. • Prise en charge spécialisée des éventuelles complications infectieuses.	- <u>Symptômes locaux</u> : • désinfection. • crème calmant les démangeaisons. • si démangeaisons mal supportées : antihistaminique par voie orale. - <u>Symptômes généraux</u> : se référer à la conduite à tenir proposée pour les piqûres d'hyménoptères.
Prévention 10, 11	• éviter forêts, clairières, lisières, ravins, bords des cours d'eau. • porter des vêtements couvrants et clairs ce qui permet de voir les tiques plus facilement + des chaussures fermées. • utiliser des répulsifs (cf. Encadré page 4). • inspecter régulièrement la peau (décolleté, ceinture, chevilles, plis et cuir chevelu). • ôter les tiques au plus tôt. ➤ Il existe un vaccin contre la méningoencéphalite à tiques dont l'emploi peut être envisagé pour des sujets très exposés : TICOVAC®.	• Usage de répulsifs (cf. Encadré page 4). • Usage de moustiquaires imprégnées de répulsifs. • Usage de vêtements imprégnés de répulsifs.

PROPOSITION D'ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES MORSURES DE VIPERES



LEGENDE

- ① L'empreinte des crochets a une bonne valeur diagnostique : deux effractions punctiformes espacées de 5 à 15 mm s'entourent rapidement d'une auréole rouge. On peut cependant observer une seule trace (perte d'un crochet) ou plusieurs (morsures multiples)^{1,3}.
- ② En France, la seule espèce autochtone de serpents venimeux est représentée par la vipère. Plusieurs critères morphologiques permettent de la distinguer de la couleuvre. Un des plus caractéristiques est la forme de la pupille. C'est le seul critère à considérer dans l'affolement, pour les non initiés. La pupille est verticale, losangique s'il s'agit d'une vipère et ronde dans le cas d'une couleuvre^{1,4}.
- ③ Le but des premiers soins est de retarder la diffusion du venin et de faciliter le traitement ultérieur à l'hôpital^{1,2,3,4,5}.
- Il convient de rassurer la victime, de la mettre au repos, d'immobiliser le membre atteint et de réaliser une désinfection locale avec une solution antiseptique telle que solution de Dakin ou polyvidone iodée (éviter l'alcool et l'éther qui favorisent la diffusion du venin par leur effet vasodilatateur).
 - La mise en place d'un bandage (bande de crêpe,...) modérément serré autour du membre mordu peut être réalisée pour limiter la diffusion du venin. Le véritable garrot est à rejeter formellement (il provoque une anoxie tissulaire et augmente la toxicité du venin).
 - L'application locale de froid est controversée. Pratiquée de façon :
 - *intermittente*, à l'aide de glace enveloppée dans un linge, elle peut exercer une action antalgique locale.
 - *excursive*, elle peut occasionner des gelures qui augmentent la gravité de la morsure et majorent les phénomènes ischémiques locaux dus au venin.
 - Il est inutile, voire dangereux, d'effectuer une incision, une succion, une cautérisation. L'Aspivenin® n'a, ici, aucune indication^{2,3,5,6}.
- ④ La possibilité d'une envenimation grave impose l'hospitalisation systématique de toute morsure³.

⑤ Des facteurs de risques de gravité sont à prendre en compte^{1,3}:

- le terrain : l'enfant (rapport venin/poids plus élevé que chez l'adulte), la personne âgée, la femme enceinte, les patients porteurs d'une maladie chronique (diabète, hémophilie,...) ou ayant des antécédents cardiovasculaires.
 - les caractéristiques de la morsure : l'injection intravasculaire du venin, le caractère multiple, la localisation au niveau de la tête, du cou et du thorax.
- ⑥ Une classification en grades cliniques proposée par l'Institut Pasteur permet d'apprécier la gravité potentielle d'une morsure de vipère^{1,3}. L'appréciation de la gravité de l'envenimation doit précéder et déterminer les choix thérapeutiques.
- ⑦ Il faut éviter l'aspirine et les AINS avec effet antiagrégant plaquettaire car ils potentialisent les troubles de la coagulation^{1,4}.
- ⑧ Les mesures prophylactiques à entreprendre sont semblables pour tout type de morsure^{1,3,4}:
- Nouvelle désinfection locale de la partie mordue avec une solution antiseptique telle que solution de Dakin ou polyvidone iodée
 - Antibiothérapie générale active sur les germes anaérobies
 - Vaccination et sérothérapie antitétaniques en l'absence d'immunisation.
- ⑨ Le sérum antivipérin n'a pas d'utilité dans les formes mineures et expose à des réactions allergiques. Il est le traitement indispensable des formes graves ; il est alors administré en perfusion intraveineuse^{1,3,4}. Deux préparations de fragments F(ab')₂ antivénimeux équins contre le venin de vipères européennes, fabriquées par les laboratoires Pasteur Mérieux et différant par leur mode de purification, sont actuellement disponibles :
- Viperfav®, dont l'administration est officiellement recommandée par voie intraveineuse, est disponible à l'hôpital dans le cadre d'une ATU.
 - Ipser Europe Pasteur® est disponible en pharmacie de ville. Son AMM a été octroyée en vue d'une administration SC ou IM. Selon le laboratoire fabricant, l'arrêt de sa commercialisation devrait se produire en 2000, année prévue de commercialisation du Viperfav®.

**TROUSSE D'URGENCE POUR LES PERSONNES A RISQUE DE REACTION ANAPHYLACTOÏDE
EN CAS DE PIQURE D'HYMÉNOPTÈRE**

Elle est destinée aux sujets ayant fait une réaction généralisée (oedème de Quincke, urticaire et/ou état de choc).

Exemple d'une prise en charge des patients allergiques au venin d'hyménoptères (Centre Anti-Poisons du C. H. U. Rennes, Dr C. PENFORNIS) :

Le C. A. P. remet au patient allergique un document indiquant la composition de la trousse d'urgence.

Les produits cités seront prescrits par le médecin traitant, qui, au besoin, fera une démonstration du matériel au patient. Le cas échéant, le patient pourra s'adresser au pharmacien pour tout conseil d'utilisation. Une consultation en allergologie devra être réalisée dans un délai de 3 à 6 semaines.

Il faudra insister sur la nécessité d'éducation de l'entourage du patient allergique, concernant l'utilisation des produits constituant la trousse d'urgence.

PRODUIT (DCI)	SPECIALITES COMMERCIALISEES	POSOLOGIE	INDICATION MODE D'EMPLOI
Adrénaline (épinéphrine)	ANAKIT®/ANAHELP® seringues auto-injectables (1 mg)	1 injection de 0,01 mg/kg SC ou IM, à répéter dans les 10 minutes en cas de persistance du malaise	Etourdissement, sensation de vertige, perte de connaissance • Le patient doit s'injecter le produit dans la face antéro-latérale de la cuisse.* • Transport à température ambiante possible, à condition que le produit soit à l'abri de la lumière. Vérifier que le soluté est incolore avant utilisation.
	DYSPNE-INHAL® aérosol (solution à 4 %)	4 bouffées (en position assise)	Oedème larvngé d'origine allergique avec sensation de gêne respiratoire • Utiliser impérativement le pulvérisateur spécial en verre fourni avec le dispositif.
Bétaméthasone	CELESTENE® solution buvable à 0,05 %	4 pipettes = 160 gouttes (en sublingual)	Choc anaphylactique & oedème de Quincke • Le patient doit s'injecter le produit dans la face antéro-latérale de la cuisse.* • La boîte contient une seringue et des aiguilles nécessaires à l'auto-injection.
	solution injectable à 8 mg/2 ml	1 injection IM	
Dexchlorphéniramine	POLARAMINE® solution injectable à 5 mg/ml	1 dose de 5 mg (en sublingual)	Urticaire - Démangeaisons importantes • Vider le contenu d'une ampoule sur un demi-sucré et le placer sous la langue.

N.B. Quelques conseils pratiques : * Il est conseillé d'insérer dans la trousse d'urgence des compresses antiseptiques en sachets individuels.

La trousse doit, si possible, être déposée au réfrigérateur, entre les sorties du patient.

Une vérification régulière des dates de péremption des produits est nécessaire.

LES PRODUITS REPULSIFS ^{11, 12}

Si les noms de marque des répulsifs se multiplient et changent chaque année, le nombre de principes actifs qui entrent dans leur composition est réduit : une essence végétale naturelle et cinq molécules de synthèse. La majorité des études porte sur leur action vis-à-vis des moustiques mais il est aujourd'hui établi qu'ils ont un spectre d'action beaucoup plus large et agissent sur de nombreux arthropodes (tiques). Cependant, ils n'ont pas démontré d'efficacité vis-à-vis des insectes à dard (abeille, guêpe). En France, les répulsifs relèvent de la législation sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Leur commercialisation n'est, de ce fait, pas soumise à l'octroi d'une AMM. Il n'y a donc pas d'obligation légale à démontrer l'efficacité des répulsifs et seuls les essais de tolérance obligatoires sont à effectuer chez l'animal.

	Durée de Protection	Effets secondaires	Utilisation
PROTECTION CORPORELLE			
ESSENCES VEGETALES Essence de citronnelle ↳ <u>Bonne efficacité</u>	Courte (40 mn/1 H 30)	• Réactions allergiques (Eczéma)	➤ Conseillée chez la femme enceinte. ➤ Ne pas laisser à la portée des enfants pour éviter tout risque d'ingestion.
MOLECULES DE SYNTHESE (DEET) Diéthylméthylbenzamide ↳ <u>Produit ancien bien documenté</u>	4 h	Rares : • Encéphalopathie toxique (surtout chez l'enfant) • Dermite allergique, urticaire • Réaction anaphylactique • Cardiotoxicité	➤ Déconseillée chez l'enfant de moins de 10 ans
(DMP) Diméthylphtalate	2 h	• Irritation de la peau et des muqueuses	➤ Conseillée chez l'enfant de moins de 10 ans
(EHD) Ethylhexamediol	≤ 2 h	• Irritation de la peau et des muqueuses	➤ Conseillée chez l'enfant de moins de 10 ans
(35/35) N-butyl, Nacétyl-3 éthylaminopropionate	4 h	• Peu documenté	
PROTECTION VESTIMENTAIRE			
Perméthrine ➤ vêtements ➤ moustiquaires	3 à 6 semaines 6 mois	• Picotements (rares)	

Sur tous ces sujets, les Centres Anti-Poisons assurent une réponse médicalisée 24 H/24.
Ex : C. A. P. Rennes ☎ 02.99.28.42.22

**Olivane JAGO, Morgan ULLIAC, Externes en Pharmacie
Catherine GAUDY, Interne en Pharmacie C. R. I. M.**

REFERENCES

- VALLET B. et al. EMC URGENCE 1996 ; 24 - 117 A - 20.
- MOUGEVILLE J. Thèse de Pharmacie 1996 ; N° 3307 Besançon.
- ROUJAS F. Intoxications aiguës 1990 Abrégés Masson.
- Conseils à l'Officine ; 2è Edition Abrégés Masson.
- HARO L. La Revue du Praticien 1996 ; 348 : 31-32.
- Parasitologie-Mycologie 6è Edition Collection Référence.
- MAILLARD Ch. Concours Médical 1998 ; 120 (26/27) : 1887-88.
- BILLOUIN D. Thèse de Pharmacie 1998 ; N° 3525 TOURS.
- The Medical Letter 1997 ; 19 (12) : 55-56.
- La Revue PRESCRIRE 1997 ; 17 (175) : 487-90.
- BARDELAY D. La Revue Prescrire 1994 ; 14 (141) : 347-356.
- POIRRIEZ J. Concours Médical 1996 ; 118 : 1815-16.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, L. AUGEREAU Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES
H. ALLAIN, E. POLARD, Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES

A aussi participé à la préparation de ce numéro : Docteur Alain CAUBET, Centre Anti-Poisons - C. H. U. Rennes.

Adresser les correspondances à :

Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. R. HOTEL-DIEU CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 RENNES CEDEX
☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10

