

Bulletin d'Information Toxicologique

Publication du Centre de toxicologie
Institut national de santé publique du Québec
et du Centre Anti-Poison du Québec

STATISTIQUES

LES INTOXICATIONS AU QUÉBEC EN 2005

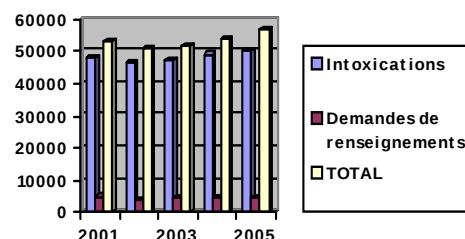
Le Centre Anti-poison du Québec (CAPQ) reçoit des appels du public et des professionnels de la santé concernant des expositions réelles ou suspectées à des médicaments, des produits domestiques, des pesticides ou des produits industriels.

Le nombre d'appels reçus au CAPQ au cours des cinq dernières années, après avoir connu une légère diminution en 2002 et 2003, a par la suite progressé pour atteindre 54 686 appels en 2005, dont 50 142 portaient sur des intoxications et 4 544 étaient des demandes de renseignements sur les toxiques ou le traitement d'intoxications. La figure 1 montre l'évolution du nombre des appels reçus au cours des cinq dernières années.

Le CAPQ traite donc en moyenne 150 appels par jour et ce, 365 jours par année. Les appels sont répartis tout au long de la journée, mais plus de 87 % d'entre eux sont reçus entre 8 et 24 heures ; un pic se produit entre 16 et 22 heures, alors que 36 % des appels de la journée sont enregistrés.

La majorité des appels proviennent directement des personnes intoxiquées ou de leurs proches. En fait, plus de 80 % des appels reçus au CAPQ à la suite d'une intoxication viennent du public et le reste, des professionnels de la santé, surtout des médecins.

Figure 1.
ÉVOLUTION DU NOMBRE D'APPELS AU COURS
DES CINQ DERNIÈRES ANNÉES



Qui sont les victimes ?

La répartition des intoxications selon le groupe d'âge (tableau 1) ne montre pas de différences importantes entre les années 2001 et 2005.

Le nombre d'intoxications chez les enfants est sensiblement le même en 2001 et en 2005 et représente près de 45 % de tous les cas rapportés. Les enfants de 5 ans et moins forment le groupe le plus souvent impliqué (36 %) tandis que les 6-15 ans sont ceux qui le sont le moins souvent (7,5 %). Chez les moins de 6 ans, les enfants de 1 et 2 ans sont concernés dans 10 708 cas, ce qui représente 49 % des cas rapportés pour ce groupe d'âge. Année après année, ce groupe

TABLE DES MATIÈRES

STATISTIQUES

Les intoxications au Québec en 2005.....1

TOXICOLOGIE CLINIQUE

Traitement des intoxications durant la grossesse: évaluation du risque des interventions8

SURVEILLANCE TOXICOLOGIQUE

Interprétation des niveaux de contamination en médicaments dangereux16

Bulletin d'Information Toxicologique

Tableau 1.
RÉPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LE GROUPE D'ÂGE EN 2001 ET EN 2005

Groupe d'âge	2001	2005
0 à 5 ans	17 974 (37,37 %)	18 134 (36,17 %)
6 à 15 ans	3 607 (7,50 %)	3 738 (7,45 %)
Enfants	508 (1,06 %)	266 (0,53 %)
TOTAL ENFANTS	22 089 (45,93 %)	22 138 (44,15 %)
16 à 45 ans	10 979 (22,82 %)	14 688 (29,29 %)
>45 ans	4 278 (8,89 %)	7 155 (14,27 %)
Adultes	10 481 (21,89%)	5 846 (11,66 %)
TOTAL ADULTES	25 738 (53,50 %)	27 689 (55,22 %)
Âge inconnu	274 (0,57 %)	315 (0,63 %)

d'âge est le plus touché par des intoxications dont plus de 90 % sont accidentelles. Une importante proportion de ces intoxications pourraient être évitées par la mise en place de mesures simples visant à sécuriser l'environnement familial dans lequel l'enfant évolue et par une meilleure surveillance de la part des adultes qui en ont la responsabilité.

Même si le pourcentage des intoxications survenues chez les adultes de 16 à 45 ans et chez les plus de 45 ans semble avoir subi des augmentations significatives de 6,47 % et de 5,38 %, respectivement, on remarque que l'augmentation réelle chez les adultes est

Tableau 2.
RÉPARTITION PAR GROUPE SELON LE TYPE D'INTOXICATION
(FRÉQUENCE - % DU GROUPE D'ÂGE)

Âge	Intoxica- tions involon- taires	Intoxica- tions volontai- res	Intoxica- tions profes- sionnel- les	Intoxica- tions ali- mentaires	Erreurs thérapeu- tiques	Effets secondai- res	Toxico- manie	Autres	Total ¹
0 à 5 ans	16 808 92,69	-	-	95 0,52	1 171 6,46	15 0,08	-	45 0,25	18 134 36,17
6 à 15 ans	2 530 67,68	581 15,54	15 0,03	62 1,66	422 11,29	8 0,21	74 1,98	46 1,23	3 607 7,45
Enfants	241 90,60	3 1,13	-	4 1,50	15 5,64	-	1 0,38	2 0,75	266 0,53
16 à 45 ans	6 599 44,93	4 393 29,91	1 790 12,19	366 2,49	695 4,73	73 0,50	480 3,27	292 1,99	14 688 29,29
> 45 ans	3 938 55,04	1 477 20,64	362 5,06	195 2,73	932 13,03	41 0,57	28 0,39	182 2,55	7 155 14,27
Adultes	353 6,38	923 15,79	691 11,82	153 2,62	243 4,16	42 0,72	125 2,14	139 2,38	5 846 11,66
Âge in- connu	175 55,56	64 20,32	32 10,16	7 2,22	24 3,49	-	2 0,63	11 1,55	315 0,63
TOTAL	33 821 67,45	7441 14,84	2 890 5,76	882 1,76	3 502 6,98	179 0,36	710 1,42	717 1,43	50 142

1) Pourcentage du total des intoxications

inférieure à 2 %. Ceci est dû à une amélioration de la cueillette des informations, qui a entraîné une diminution importante du nombre d'adultes dont l'âge est inconnu.

Chaque année, le nombre d'intoxications est réparti à peu près également chez les individus des deux sexes. En 2005, on a rapporté 25 629 intoxications (51,11 %) chez les femmes et 24 451 chez les hommes (48,76 %). L'analyse des données concernant le sexe en fonction du groupe d'âge montre une légère prédominance des intoxications chez les garçons de 0-5 ans, impliqués dans plus de 54 % des cas rapportés. Chez les adultes de plus de 15 ans, les femmes sont plus souvent victimes d'intoxications (55 %).

Quelles sont les circonstances des intoxications ?

Tout comme en 2001, la majorité (68 %) des intoxications rapportées au CAPQ en 2005 sont de nature involontaire. Comme nous l'avons déjà mentionné, plus de 90 % des intoxications survenues chez les enfants de 0 à 5 ans sont de nature accidentelle, soit 16 808 cas. Dans le groupe des 6 à 15 ans, les intoxications involontaires sont aussi les plus fréquentes et représentent encore 68 % (2 530 cas) de l'ensemble des intoxications dénombrées pour ce groupe d'âge. Chez les adultes de tous âges, les intoxications accidentelles comptent pour près de 40 % des cas signalés au CAPQ (tableau 2).

Les intoxications volontaires constituent la deuxième cause d'intoxication. De 8 211 (17 %) qu'il atteignait en 2001, leur nombre a diminué de 2 % en 2005, passant à 7 441 (15 %). Les données par âge mettent en évidence deux pics d'intoxications intentionnelles. Ainsi, même si ces intoxications représentent

15,51 % des cas rencontrés chez les jeunes de 6 à 15 ans, il est important de noter qu'elles sont presque inexistantes chez les jeunes de moins de 12 ans. Le nombre d'intoxications de ce type augmente rapidement à partir de 13 ans pour atteindre 41 % à 15 ans et se maintient par la suite à plus de 32 % jusqu'à 23 ans. Puis, entre 23 et 35 ans, le nombre d'intoxications volontaires se situe à 23 % et il augmente de nouveau à plus de 32 % de 36 à 52 ans (fig. 2). Les intoxications en milieu de travail, au nombre de 2 890 en 2005, comptent

pour moins de 6 % de l'ensemble des intoxications rapportées au CAPQ, mais cette proportion atteint plus de 10 % chez les adultes de plus de 16 ans.

Les erreurs thérapeutiques surviennent chez tous les groupes d'âge et totalisent 7 % des intoxications. Cependant, elles sont particulièrement fréquentes chez les personnes âgées de plus de 70 ans alors qu'elles causent 24 % des intoxications enregistrées pour ce groupe de population.

Figure 2.
INTOXICATIONS VOLONTAIRES PAR ÂGE EN 2005

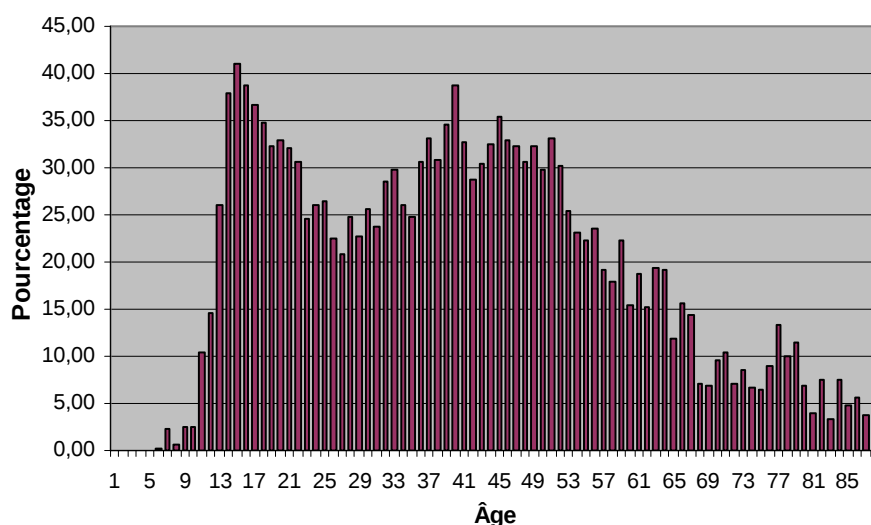


Tableau 3.
RÉPARTITION PAR VOIE D'EXPOSITION

Voie d'exposition	Nombre	%
Orale	35 470	70,74
Inhalation	5 783	11,53
Oculaire	3 570	7,12
Cutanée	3 232	6,45
Autres (parentérale, muqueuses, piqûres)	1 273	2,54
Multiples	795	1,59
Inconnue	19	0,04

Comment les victimes sont-elles exposées ?

L'ingestion est la voie d'exposition la plus fréquente, reliée à plus de 70 % des cas, suivie en fréquence par l'inhalation, l'exposition oculaire et la voie cutanée. Chez les enfants de 0 à 5 ans, plus de 90 % des intoxications sont consécutives à l'ingestion d'une substance toxique. Chez les adultes de 16 ans et plus, ce pourcentage diminue à 58 % alors que les expositions par inhalation, par voie oculaire et par voie cutanée représentent, respectivement, 18,7 %, 9,5 % et 9,1 % des cas (Tableau 3).

Quelle est l'évolution des intoxications ?

Malgré le nombre important d'intoxications rapportées chaque année, la plupart d'entre elles sont des expositions à des substances peu toxiques ou en doses insuffisantes pour causer des symptômes graves d'intoxication. En effet, 36 247 intoxications (plus de 72 % des cas signalés) n'ont nécessité aucun traitement, et les personnes impliquées ont pu être rassurées par des conseils d'usage au sujet, notamment, des symptômes à observer, des possibilités d'effets toxiques mineurs ou des effets secondaires potentiels.

Le tableau 4 montre l'évolution des intoxications. On remarque que l'on dispose de peu d'informations sur l'évolution finale des intoxications. Ceci est dû au fait que dans plus de 64 % des cas, le CAPQ est consulté moins de 30 minutes après l'exposition. La plupart du temps, le patient est donc asymptomatique au moment de l'appel, ou encore les symptômes n'ont pas encore atteint le niveau maximal. L'évaluation de la sévérité de l'intoxication est alors estimée en fonction de la nature et de la dose des produits impliqués, de la voie d'exposition et des caractéristiques personnelles du patient.

Tableau 4.
RÉPARTITION SELON L'ÉVOLUTION DE L'INTOXICATION

Définition ¹	Nombre de cas	%
Aucun effet : Produit non toxique ou le patient est demeuré asymptomatique jusqu'à la relance	1 225	2,44
Non toxique (sans relance) : Produit non toxique, pas de suivi	13 927	27,78
Effet léger : Patient asymptomatique ou ayant présenté des symptômes n'ayant pas menacé l'intégrité d'un organe ou la vie. Situation ayant nécessité au plus une décontamination (gastro-intestinale, oculaire, cutanée)	2012	4,01
Effet clinique mineur (sans relance) : Situation qui ne nécessiterait pas de traitement en milieu de soins autre qu'une décontamination ; situation pour laquelle le risque d'atteinte de l'intégrité d'un organe serait très faible	17 847	35,59
Effet modéré : Situation ayant nécessité un traitement en milieu de soins, plus élaboré qu'une décontamination, n'ayant pas menacé l'intégrité d'un organe ou la vie ; situation ayant nécessité l'administration d'un antidote	686	1,37
Potentiellement toxique (relance impossible) : La nature et/ou la quantité du ou des produits impliqués pourraient entraîner des symptômes modérés ou graves d'intoxications mais il n'a pas été possible d'obtenir des informations subséquentes sur l'évolution	11 844	23,62
Effet sévère : Situation ayant menacé la vie ou l'intégrité d'un organe	320	0,64
Décès : Décès relié à l'exposition à une toxine ou à une complication reliée au traitement de l'intoxication	19	0,04
Décès indirect : Situation pour laquelle il est difficile d'établir un lien entre le décès et la toxicité ou entre le décès et une complication reliée à une toxine	3	0,01
Symptomatique non relié : Basé sur l'information disponible, situation où l'exposition n'est probablement pas responsable des effets rapportés	2 171	4,33
Confirmé pas d'exposition : À la lumière des informations fournies par le patient, situation où on a pu déterminer que l'exposition n'a pas eu lieu	71	0,14
Indéterminé	17	0,03

1) Définitions Centre Anti-poisons du Québec

Quels sont les agents responsables des intoxications ?

Les produits mis en cause dans les intoxications sont divisés en deux catégories : les médicaments et les produits non médicamenteux, lesquels comprennent les produits domestiques, les produits industriels et les pesticides. En 2005, le CAPQ a adopté une nouvelle classification par usage qui facilitera la comparaison avec les autres centres anti-poisons canadiens et américains. Par contre, il en résulte que pour plusieurs catégories de produits, la comparaison avec les années antérieures peut s'avérer difficile, particulièrement en ce qui concerne les produits non médicamenteux.

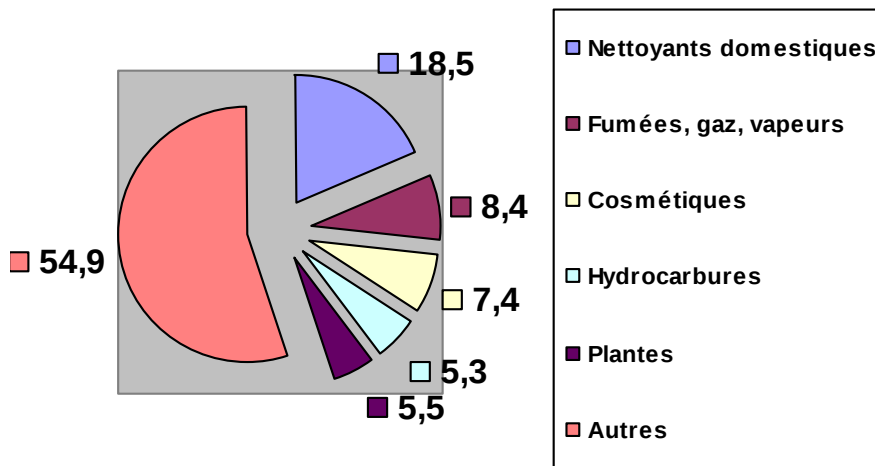
Produits non médicamenteux

En 2005, on a recensé 27 758 expositions à des produits non médicamenteux, qui constituent donc 55,4 % de l'ensemble des intoxications rapportées.

Les nettoyeurs domestiques sont la première cause d'intoxication par des produits non médicamenteux. En 2005, on a rapporté 5 125 cas d'exposition à des agents de cette catégorie. Plus de 90 % de ces expositions sont accidentelles. Même si la voie orale est la plus fréquente (45 %), on rapporte 12 % d'exposition pour chacune des voies oculaire et cutanée. La plupart de ces expositions ne donnent lieu à aucun symptôme systémique, la toxicité étant essentiellement locale (irritation oculaire, cutanée, nausées, vomissements, toux).

En 2005, le CAPQ a été consulté dans 2 323 cas d'inhalation de fumées ou gaz divers. Bon nombre de ces appels concernent des fumées dont la nature n'est pas connue. C'est cependant le monoxyde de carbone qui est le plus fréquemment mis en cause, soit dans

Figure 3.
LE TOP 5 DES INTOXICATION NON MÉDICAMENTEUSES



Classe	Produits les plus fréquemment rencontrés
Nettoyeurs domestiques	Javellisants, savons à vaisselle, détergents à lessive, désinfectants, nettoyeurs pour le four, détergents pour lave-vaisselle
Fumées, gaz et vapeurs	Monoxyde de carbone, fréons, gaz propulseurs, dégagement de chlore
Cosmétiques	Parfums, eaux de Cologne, lotions après-rasage, shampooings, dissolvants à vernis à ongles
Hydrocarbures	Combustibles dont la gazoline, naphthes de pétrole, lubrifiants et huiles
Plantes	Plantes non toxiques, oxalates, irritants gastro-intestinaux

765 cas, ce qui constitue une augmentation de 12 % par rapport à 2001. Dans 85 % des cas, des adultes ont été exposés accidentellement au CO. Il est à noter que 29 % des expositions sont survenues en milieu de travail.

Les cosmétiques et les produits de soins personnels représentent 7,4 % des causes d'intoxication non médicamenteuse. Il s'agit la plupart du temps d'expositions accidentelles (plus de 96 %) à de très faibles quantités, survenues chez des enfants de moins de 5 ans et qui, dans plus 90 % des cas, ne requièrent aucune attention médicale. Les produits retrouvés dans cette caté-

gorie comprennent les parfums, les eaux de Cologne et lotions après-rasage, les shampooings et produits capillaires, les savons et produits pour le bain, les rince-bouches, les vernis et dissolvants à vernis à ongles ainsi que les crèmes, lotions et produits de maquillage.

Parmi les intoxications par hydrocarbures rapportées en 2005, 41 %, soit 609 cas, sont imputables à la gazoline. Il s'agit essentiellement d'expositions accidentelles (90 %) survenues chez des adultes de sexe masculin (78 %), par contact oculaire ou par inhalation d'essence (21 % et 19 % des cas, res-

pectivement). Cependant, la majorité des intoxications rapportées font suite à l'ingestion du produit, qui survient le plus souvent lors du siphonage d'un réservoir d'essence, et elles pourraient facilement être évitées. Les autres hydrocarbures fréquemment mis en cause dans les intoxications sont les naphtes de pétrole ainsi que les huiles et les lubrifiants.

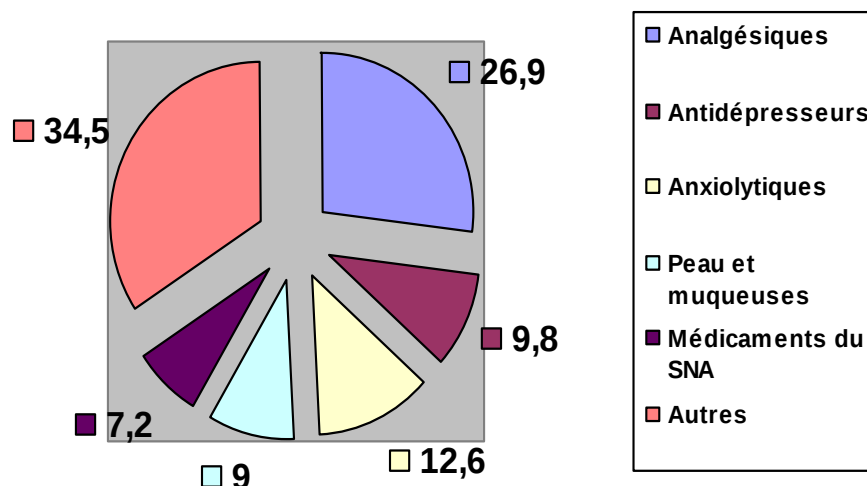
Les plantes sont la cause de nombreuses intoxications, en particulier chez l'enfant. En 2005, 1 527 intoxications ont été rapportées au CAPQ, parmi lesquelles 1 039 (68 %) impliquaient des enfants de moins de 5 ans. Les plantes non toxiques sont concernées dans plus de 25 % des cas. Heureusement, ces expositions donnent rarement lieu à des intoxications significatives et plus de 85 % des personnes exposées n'ont nécessité aucune consultation médicale.

Même si les pesticides ne font pas partie des 5 classes de produits les plus souvent impliquées dans des intoxications non médicamenteuses, on a rapporté 932 expositions à ces produits en 2005. Heureusement, la plupart de ces intoxications étaient bénignes et plus de 85 % des personnes exposées ont pu être traitées à domicile. On ne peut comparer ce nombre aux données publiées dans le Bulletin d'information toxicologique en 2002, puisque la classification canadienne des pesticides, qui comprenait à l'époque les antiseptiques et les désinfectants (par exemple, le chlore et l'eau de javel), a depuis été modifiée de façon significative. Selon la nouvelle classification, le nombre d'intoxications par les pesticides survenues en 2001 totalise 1 007 plutôt que 2 201 et n'a donc subi qu'une légère diminution de 2001 à 2005.

Médicaments

Les médicaments sont la cause de 22 384 (44,5 %) cas d'intoxication re-

Figure 4.
LE TOP 5 DES INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES



Classe	Médicaments les plus fréquemment rencontrés
Analgésiques	Acétaminophène, ibuprofène, agonistes des opiacés, acide acétylsalicylique
Anxiolytiques	Benzodiazépines
Antidépresseurs	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques
Peau et muqueuses	Crèmes pour l'érythème fessier, stéroïdes topiques
Médicaments du SNA	Sympathomimétiques (décongestionnants), anticholinergiques, antiparkinsoniens

censés en 2005. Près d'une intoxication médicamenteuse sur deux est reliée à des médicaments du système nerveux central, classe dans laquelle se retrouvent presque tous les médicaments les plus souvent mis en cause dans les intoxications.

L'acétaminophène demeure la substance médicamenteuse la plus souvent responsable d'intoxications. En 2005, on a rapporté 4 172 cas d'intoxications par des médicaments en contenant. Cela représente plus de 18 % des intoxications médicamenteuses. Par ailleurs, l'ibuprofène est aussi fréquemment impliqué dans les intoxications. En 2005, il est en cause dans 1 748 cas (7,8 %) répertoriés, soit 512 (près de

29 %) de plus qu'en 2001. Même si l'augmentation s'avère importante pour tous les groupes d'âge, elle atteint 34 % chez les 0-5 ans, reflétant ainsi la généralisation, observée au cours des dernières années, de l'usage de l'ibuprofène pédiatrique comme solution de rechange à l'acétaminophène pour le traitement de la fièvre.

Même si le nombre des intoxications par les benzodiazépines a diminué de 3 471 en 2001 à 2 826 en 2005, elles demeurent la deuxième cause d'intoxication médicamenteuse, dont elles représentent 12,6 % des cas. Les intoxications par les benzodiazépines surviennent surtout chez les adultes (93 %), sont essentiellement de nature

volontaire (77 %) et ont pour la plupart nécessité un traitement en milieu hospitalier (75 %).

Les antidépresseurs constituent aussi une cause importante d'intoxication volontaire chez l'adulte. En 2005, ils sont responsables de 2 205 intoxications, soit 9,8 % des intoxications médicamenteuses. Les intoxications par les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine sont à la hausse, représentant 87 % des intoxications par antidépresseurs, alors que les intoxications par antidépresseurs tricycliques diminuent chaque année, passant de 361 en 2001 à 240 en 2005.

La classe « Peau et muqueuses » comprend tous les médicaments à usage local : agents anti-infectieux et antiviraux, anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, antihistaminiques, anesthésiques locaux, nettoyeurs pour la peau, émoullissants, liniments, rubéfiants, produits contre l'acné, crèmes contre l'érythème fessier et écrans solaires. Les intoxications imputables à ces produits sont le plus souvent accidentelles et sans gravité : en effet, plus de 70 % d'entre elles sont estimées non toxiques ou pouvant entraîner un effet clinique minimal ne nécessitant aucun suivi.

Les médicaments du SNA autonome viennent au 5^e rang. Les intoxications par des médicaments de cette classe

thérapeutique sont en majorité causées par des sympathomimétiques, principalement des décongestionnants contenus dans des médicaments contre le rhume. En effet, sur les 1 619 intoxications imputables à des produits de cette catégorie, 1 183, soit 73 %, sont occasionnées par les sympathomimétiques. Plus de 60 % des intoxications de ce type surviennent chez des enfants de moins de 5 ans, et, même si elles sont en majorité de nature accidentelle, il est important de souligner que plus de 30 % d'entre elles sont dues à des erreurs thérapeutiques.

CONCLUSION

Le nombre d'intoxications rapportées au CAPQ a encore augmenté en 2005. Même si la majorité de ces expositions à des substances toxiques sont bénignes et ne laissent aucune séquelle aux personnes qui en sont victimes, il n'en demeure pas moins que la plupart de ces situations pourraient être prévenues par l'application de règles de prévention simples, telles que :

- sécuriser l'environnement de l'enfant (conserver les médicaments et les produits dangereux hors de sa portée)
- manipuler les produits avec soin
- lire les étiquettes et respecter le mode d'emploi
- porter des gants, lunettes ou vêtements de protection lorsque la situa-

tion le requiert

- ne pas mélanger plusieurs produits domestiques
- éviter de transvider les produits

Le CAPQ contribue à diminuer le nombre d'intoxications qui surviennent par les conseils de prévention qu'ils donnent aux appelants et au moyen de feuillets d'information.

Références

Centre anti-poisons du Québec, Statistiques d'intoxications 2001, Québec, non publié

Centre anti-poisons du Québec, Statistiques d'intoxications 2005, Québec, non publié

Centre anti-poisons du Québec, Définitions de l'évolution finale. Non publié. Communication personnelle, 20 décembre 2006

Lefebvre, L. Les intoxications au Québec. Bulletin d'information toxicologique, vol 18(2), 2002, pp. 1-3.

Lyse Lefebvre
Pharmacienne

TOXICOLOGIE CLINIQUE

TRAITEMENT DES INTOXICATIONS DURANT LA GROSSESSE : ÉVALUATION DU RISQUE DES INTERVENTIONS

Depuis le désastre de la thalidomide dans les années soixante, les médecins craignent de nuire au fœtus lors du traitement de conditions médicales durant la grossesse. En toxicologie, cette situation est illustrée par le décès de deux femmes enceintes qui n'ont pas reçu le traitement avec l'antidote qui était requis ^(1,2). L'objectif de cet article est de discuter des intoxications survenant durant la grossesse et, en particulier, de l'utilisation des techniques de décontamination gastro-intestinale, de l'utilisation des antidotes ainsi que des méthodes pour augmenter l'élimination au regard des risques pour le fœtus.

INTRODUCTION

Bien que les intoxications fassent l'objet de consultations fréquentes dans les urgences, les intoxications durant la grossesse sont plutôt rares. Une revue du centre antipoison du Children's Hospital of Michigan à Détroit publiée en 1984 démontre que sur une période de 4 ans, seulement 0,07 % des appels, soit 119, concernaient une intoxication pendant la grossesse ⁽³⁾. Cependant, la plupart de ces intoxications étaient survenues durant le premier trimestre, période critique pour le fœtus, et étaient sérieuses. Plus récemment, une étude prospective, menée sur une période de 5 mois au centre antipoison de la ville de New York auprès de femmes âgées de 12 à 30 ans, montre que sur 371 femmes intoxiquées chez lesquelles un test de grossesse a été effectué, 43 (12 %) étaient enceintes ⁽⁴⁾. Les auteurs concluent qu'un test de grossesse devrait être exigé lorsque des femmes en âge de procréer se présentent avec une

intoxication. Cette dernière conclusion est supportée par le résultat de deux autres études ^(5,6). Le test de grossesse est essentiel même en présence d'une histoire négative. En effet, 10 % des femmes peuvent être enceintes bien qu'elles aient eu des menstruations à la date habituelle, qu'elles disent ne pas être enceintes et qu'elles n'aient aucune chance de l'être ⁽⁷⁾. Ce test est évidemment important puisque même si les traitements institués sont sans risque pour le fœtus, il est possible que l'exposition elle-même soit tératogène. Les tableaux 1 et 2 présentent la liste des médicaments, drogues illicites et produits chimiques actuellement connus comme tératogènes ⁽⁸⁻¹²⁾. On doit également explorer les causes de l'intoxication chez les femmes enceintes. En effet, un certain nombre de femmes enceintes pourraient avoir recours à l'intoxication dans le but d'induire un avortement ⁽⁴⁻⁶⁾. Si tel est le cas, la patiente devrait pouvoir recevoir une guidance appropriée.

Décontamination gastro-intestinale

SIROP D'IPÉCA

L'utilisation du sirop d'ipéca durant la grossesse n'a fait l'objet que d'une seule étude ⁽¹³⁾. Selon le Collaborative Perinatal Project ⁽¹³⁾, il n'y aurait aucun risque de malformation. Bien que son utilisation soit sécuritaire, elle devrait être exceptionnelle, tout comme en dehors de la grossesse, en raison de sa faible efficacité ⁽¹⁴⁾. L'influence du retard dans la vidange gastrique durant la grossesse sur cette recommandation n'est pas connue.

LAVAGE GASTRIQUE

Bien qu'aucune étude n'ait évalué le risque du lavage gastrique durant la grossesse, il n'y a aucune raison de soupçonner qu'il puisse exister un risque important. Selon les dernières recommandations, le lavage gastrique devrait être réservé pour les ingestions menaçant la vie et ce, dans les 60 minutes suivant l'exposition ⁽¹⁵⁾. L'influence du retard dans la vidange gastrique pendant la grossesse sur cette recommandation n'est pas connue.

CHARBON DE BOIS ACTIVÉ

Même si aucune étude n'a évalué le risque du charbon de bois activé durant la grossesse, il n'y a aucune raison de soupçonner qu'il puisse exister un risque. En effet, le charbon de bois activé est une substance inerte qui n'est pas absorbée. Lorsque cela est indiqué, il ne faut pas hésiter à administrer le charbon de bois activé soit pour prévenir l'absorption, soit pour accélérer l'élimination, comme dans la dialyse intestinale.

CATHARTIQUES

Aucune étude n'a évalué le risque du sorbitol ou du citrate de magnésium pendant la grossesse. On utilise le magnésium comme tocolytique et cette substance est considérée sécuritaire ⁽⁸⁾. L'utilisation isolée de cathartiques lors d'intoxications est déconseillée vu l'absence d'efficacité démontrée ⁽¹⁶⁾. Lorsqu'on utilise des doses répétées de charbon de bois, il est préférable de donner celui-ci dans l'eau plutôt que dans le sorbitol. Si on administre une

Bulletin d'Information Toxicologique

Tableau 1.
MÉDICAMENTS CONNUS COMME TÉRATOGENES HUMAINS

ACIDE VALPROÏQUE	syndrome (embryopathie à l'acide valproïque), anomalie tube neural (1-2 %)
AGENTS ALKYLANTS (busulphan/cyclophosphamide/etc.)	malformations diverses
AGENTS HYPOGLYCÉMIANTS	hypoglycémie néonatale
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS	fermeture prématurée du canal artériel avec hypertension pulmonaire (si exposition durant 3 ^e trimestre)
ANTI-MÉTABOLITES (cytarabine/5-FU/méthotrexate/etc.)	malformations diverses
CARBAMAZÉPINE	anomalie du tube neural (1 %)
DIÉTHYLSTILBESTROL	carcinome vaginal à cellule claire (< 0.2 % si exposition avant 18 semaines)
ÉTRÉTINATE	syndrome rétinopique
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE	anomalies rénales et crâniennes, canal artériel perméable (pour tous si exposition durant 3 ^e trimestre)
IODE	hypothyroïdie (lorsque l'exposition a lieu après 10 semaines)
ISOTRÉTINOÏNE	syndrome rétinopique (35 % mais si retard mental inclus, 80 %)
LITHIUM	anomalie d'Ebstein (< 4 %)
MÉDICAMENTS ANDROGÉNIQUES (danazol et autres)	masculinisation du fœtus femelle
MÉDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES	iléus méconial
MÉDICAMENTS ANTITHYROÏDIENS (méthimazole/propylthiouracile)	goitre néonatal, hypothyroïdie, aplasie cutis avec méthimazole
MÉDICAMENTS PSYCHOACTIFS	syndrome de retrait néonatal
MISOPROSTOL	séquence de Moebius
PHÉNYTOÏNE	syndrome hydantoïne (10 % typique/30 % partiel)
TÉTRACYCLINES	coloration des dents (50 % si exposition après 4 mois)
THALIDOMIDE	phocomélie, anomalies du cœur et des reins (20 % si exposé entre le 34 ^e et 50 ^e jour gestationnel)
WARFARINE	syndrome (embryopathie à la warfarine) (16 % si exposition entre 6-12 semaines), saignement SNC (3 % si exposition après 12 semaines)

seule dose, une ou l'autre des formulations peut être utilisée.

IRRIGATION INTESTINALE TOTALE

Aucune étude n'a évalué le risque du lavage intestinal total par une solution de polyéthylène glycol durant la grossesse, bien que son utilisation ait été rapportée ⁽¹⁷⁾. Il n'y a aucune raison de pressentir un effet néfaste puisque le

polyéthylène glycol n'est pas absorbé. On peut donc utiliser au besoin l'irrigation intestinale totale durant la grossesse si on le juge cliniquement indiqué.

CONCLUSION SUR L'UTILISATION DE LA DÉCONTAMINATION GASTRO-INTESTINALE DURANT LA GROSSESSE

Si on juge une technique de décontamination gastro-intestinale médicalement

requis durant la grossesse, on doit l'utiliser comme si la patiente n'était pas enceinte. Bien que les preuves démontrant la sûreté de ce type de technique soient rares, voire inexistantes, il n'existe aucune preuve, même théorique, à l'effet qu'elles puissent augmenter le risque de malformations ou avoir des effets néfastes sur le fœtus.

Tableau 2.

DROGUES ILLICITES ET PRODUITS CHIMIQUES CONNUS COMME TÉRATOGENES HUMAINS

ALCOOL	syndrome alcoolique fœtal (> 8 consommations/jour), effet alcoolo-fœtal (<8 consommations/jour), malformations diverses (10 %)
CIGARETTE	RCIU (retard de croissance intra-utérin), mortalité périnatale
DROGUES ILLICITES	
COCAINE	anomalies neuropsychologiques
PRODUITS CHIMIQUES	
BPC (BIPHÉNYLES POLYCHLORÉS)	anomalies SNC
MÉTHYL MERCURE	maladie de Minamata
MONOXYDE DE CARBONE	anomalies SNC
PLOMB	anomalies SNC
TOLUÈNE	syndrome (embryopathie au toluène)
RADIATION	malformations diverses

Antidotes

INTOXICATION À L'ACÉTAMINOPHÈNE

La N-acétylcystéine est utilisée pour prévenir l'atteinte hépatique dans les intoxications à l'acétaminophène. Trois séries de cas sur l'intoxication à l'acétaminophène durant la grossesse ont été publiées ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Aucune, cependant, n'évaluait spécifiquement l'effet de la N-acétylcystéine pendant la grossesse. Riggs *et al.* ont rapporté l'issue de 60 intoxications à l'acétaminophène, dont 19 sont survenues au cours du premier trimestre; 5 de ces 19 patientes qui ont reçu de la N-acétylcystéine ont accouché d'enfants normaux ⁽¹⁸⁾. Les 14 autres femmes ont subi soit des avortements spontanés en raison de l'intoxication (avec atteinte hépatique), soit des avortements thérapeutiques ⁽¹⁸⁾. Dans les deux études de McElhatton *et al.* impliquant 348 cas d'intoxications à l'acétaminophène, aucune malformation n'était associée à l'utilisation de la

N-acétylcystéine durant le premier trimestre ^(19, 20).

On ignore si la N-acétylcystéine influence le pronostic fœtal dans l'intoxication à l'acétaminophène durant la grossesse, bien que l'on sache qu'elle traverse le placenta ⁽²¹⁾. Compte tenu qu'elle semble sécuritaire, on devrait utiliser la N-acétylcystéine comme d'habitude si elle s'avère indiquée chez la mère durant la grossesse.

INTOXICATION AVEC UN ALCOOL TOXIQUE

Il existe deux antidotes pour traiter l'intoxication au méthanol ou à l'éthylène glycol : l'éthanol et le fomépizole. L'éthanol est un tératogène bien connu lorsqu'il est utilisé de façon chronique ⁽²²⁾. On sait que l'utilisation aiguë, le temps d'une soirée, n'est pas associée à une augmentation du risque de malformations ou de syndrome alcoolo-fœtal, mais elle pourrait quand même être associée à des effets indésirables sur le

fœtus ^(22, 23). L'effet du traitement à l'éthanol en cas d'intoxication durant la grossesse n'est pas connu. Il pourrait s'apparenter à celui de l'utilisation aiguë un peu plus prolongée, puisque le taux d'éthanolémie visé est de 22 mmol/L pendant plusieurs heures. Un rapport de cas présente l'utilisation de l'éthanol dans le traitement d'une intoxication au méthanol à 38 semaines de grossesse ⁽²⁴⁾. Dans un éditorial accompagnant cet article, on suggère que l'on ne devrait pas s'abstenir de traiter si nécessaire ⁽²⁵⁾. Cette approche semble raisonnable.

Le fomépizole peut aussi être utilisé dans le traitement des intoxications au méthanol ou à l'éthylène glycol. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation du fomépizole durant la grossesse. On ne sait pas si cet antidote comporte moins de risque que l'utilisation de l'éthanol. Si le fomépizole est disponible, un choix devra être fait. Dans les deux situations, il est probable qu'une hémodialyse effectuée le plus rapidement possible soit préférable pour cesser au plus tôt l'administration de l'un ou l'autre des antidotes. Les deux options thérapeutiques disponibles devraient être discutées avec la famille : l'utilisation soit d'un antidote avec un faible risque connu, l'éthanol, soit d'un antidote avec un risque inconnu, le fomépizole.

INTOXICATION AVEC UN ANTICHOLINERGIQUE

La physostigmine peut être utilisée dans le traitement des intoxications sévères avec les anticholinergiques. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de la physostigmine durant la grossesse. La physostigmine ne devrait être donnée que lorsque le syndrome anticholinergique menace la vie. Dans cette situation, il est probable que les bénéfices surpassent les effets néfastes potentiels s'ils existent.

INTOXICATION AVEC UNE BENZODIAZÉPINE

Le flumazénil est utilisé pour renverser la dépression respiratoire et celle du système nerveux central provoquées par les benzodiazépines. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de cette substance durant la grossesse. Dans les cas d'intoxication, son utilisation est très restreinte, compte tenu de la crainte justifiée de renverser l'effet protecteur des benzodiazépines s'il y a co-ingestion d'une substance pro-convulsive. Malgré l'absence de données durant la grossesse, on devrait utiliser le flumazénil si cela est vraiment indiqué car, dans cette situation, il est probable que les bénéfices surpassent les risques potentiels.

INTOXICATION AVEC UN β -BLOQUEUR OU UN BLOQUANT CALCIQUE

Le glucagon peut être utilisé comme inotrope dans le traitement des intoxications aux β -bloqueurs et aux bloquants calciques. Il n'existe aucune étude évaluant l'effet de doses importantes de glucagon durant la grossesse. Comme il s'agit d'une substance endogène et que le risque potentiel d'une hypotension durant la grossesse est grave pour le fœtus, le glucagon devrait être utilisé lorsque la condition de la patiente l'indique.

Le traitement utilisant des hautes doses d'insuline et le glucose pour maintenir une euglycémie peut également être utilisé comme inotrope dans ces cas d'intoxication. Il n'existe pas d'étude évaluant l'effet de ce traitement durant la grossesse. Plusieurs études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de malformations chez les mères diabétiques traitées avec de l'insuline par un facteur 3 à 5 fois ⁽¹¹⁾. Cependant, cette augmentation semble reliée au contrôle du diabète et non à

l'insuline elle-même. L'hypoglycémie pourrait augmenter le risque de malformations même chez les mères non diabétiques, mais ceci a été mal étudié ⁽¹¹⁾. Compte tenu des effets dévastateurs de l'hypotension sur le fœtus, et en considérant également que ces substances sont endogènes mais utilisées à des doses pharmacologiques, on ne devrait pas hésiter à les utiliser durant la grossesse si indiqué.

INTOXICATION AVEC UN BLOQUANT CALCIQUE

Le calcium peut être utilisé dans le traitement des intoxications aux bloquants calciques. On considère généralement l'utilisation d'un supplément de calcium comme sécuritaire durant la grossesse ⁽⁸⁾. L'effet de l'administration de doses parentérales et pharmacologiques de calcium durant la grossesse n'est pas connu. Même en tenant compte de cela, il est important d'administrer le calcium si la condition de la patiente le justifie. Dans cette situation, les bénéfices surpassent nettement les risques potentiels.

INTOXICATION AVEC LE CYANURE

Deux types d'antidotes peuvent être utilisés lors d'intoxications de ce type : l'hydroxocobalamine (Cyanokit®) ou la trousse d'antidotes Cyanide Antidote Package® contenant du nitrite d'amyle, du nitrite de sodium et du thiosulfate de sodium. Pour ce qui est de la trousse d'antidotes, on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de ces composantes durant la grossesse. Il n'existe pas non plus de données sur l'utilisation de l'hydroxocobalamine durant la grossesse pour le traitement de l'intoxication par les cyanures. L'administration de doses pharmacologiques d'hydroxocobalamine durant la grossesse ne semble pas être associée à des complications

foétales bien que des doses beaucoup plus élevées soient utilisées dans les cas d'intoxication aux cyanures ⁽¹¹⁾.

Ainsi, face à une intoxication aux cyanures durant la grossesse, il ne fait aucun doute que l'on doive utiliser un antidote si la condition de la patiente le requiert, considérant l'issue potentielle des intoxications aux cyanures non traitées. On devrait préférer l'hydroxocobalamine, s'il est disponible, aux autres antidotes contre le cyanure, comme le nitrite d'amyle, le nitrite de sodium et le thiosulfate de sodium, compte tenu de sa nature endogène et surtout de son mécanisme d'action non dangereux pour le fœtus. Si l'hydroxocobalamine n'est pas disponible, on devrait envisager l'utilisation au moins du thiosulfate de sodium et, dans les cas les plus sévères, des nitrites d'amyle et de sodium. En effet, il est probable que dans de telles situations, la méthémoglobinémie induite par ces nitrites soit moins dangereuse que l'hypoxie cellulaire provoquée par le cyanure.

INTOXICATION À LA DIGOXINE

Les anticorps contre la digoxine sont utilisés dans les intoxications sévères à la digoxine et aux autres cardioglycosides. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ces anticorps durant la grossesse. Compte tenu de l'issue de ces intoxications non traitées, il ne fait pas de doute qu'ils doivent être utilisés si indiqué par la condition maternelle.

INTOXICATION AVEC LE FER

La déféroxamine est utilisée dans le traitement des intoxications au fer. Le manufacturier de la déféroxamine soulève des inquiétudes quant à son utilisation durant la grossesse en rapportant des anomalies squelettiques chez le rat. Cependant, aucune malformation n'a

été constatée parmi plus de 30 cas rapportés chez l'être humain ^(9, 26). Parmi ceux-ci, il n'y aurait que deux cas d'utilisation de la déféroxamine pendant le premier trimestre; les deux femmes auraient décidé de subir un avortement thérapeutique ⁽²⁷⁾. L'utilisation de la déféroxamine durant le premier trimestre chez 6 patientes souffrant de thalassémie n'a pas provoqué d'anomalies ⁽²⁸⁾. Considérant que 2 patientes enceintes intoxiquées au fer sont décédées après que l'on se soit abstenu d'administrer la déféroxamine, il est primordial de recourir à cet antidote si cela est indiqué et ce, que la patiente soit enceinte ou non ^(1,2).

INTOXICATION À L'HÉPARINE

La protamine est utilisée pour renverser la coagulation excessive provoquée par l'héparine. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de la protamine durant la grossesse. La protamine devrait être utilisée si cela est cliniquement indiqué. Dans cette situation, les bénéfices surpassent les risques potentiels.

INTOXICATION AVEC UN INSECTICIDE

L'atropine est utilisée dans le traitement des intoxications aux insecticides organophosphorés et aux carbamates. Selon trois études, l'atropine ne provoquerait pas d'augmentation du risque de malformations lorsqu'elle est utilisée durant la grossesse ^(8, 11,29). On ne connaît cependant pas l'effet des doses massives requises pour le traitement des intoxications sévères aux insecticides organophosphorés. Par contre, l'abstention de traitement dans cette situation est potentiellement plus grave puisqu'elle pourrait mettre la vie de la mère en jeu. L'atropine pourrait affecter la fréquence cardiaque ou la respiration fœtale. De plus, bien que la dose maternelle puisse être optimale, le fœtus pourrait recevoir une dose insuffisante ou trop élevée ⁽²⁶⁾.

Lorsque requise par la condition de la patiente, l'atropine devrait toujours être utilisée.

La pralidoxime est utilisée dans le traitement des intoxications avec les insecticides organophosphorés. Il n'existe aucune étude sur son utilisation durant la grossesse, bien que des cas aient été rapportés ⁽²⁵⁾. Malgré cela, la pralidoxime devrait être utilisée lorsque nécessaire ⁽²⁵⁾.

INTOXICATION AVEC L'ISONIAZIDE

La pyridoxine est utilisée pour traiter les convulsions associées avec l'isoniazide. Il n'existe aucune étude sur l'utilisation des doses importantes nécessaires dans le traitement de cette intoxication durant la grossesse. Lorsqu'elle est utilisée en association avec un antihistaminique, la doxylamine, la pyridoxine a été démontrée sécuritaire dans le traitement des nausées et vomissements reliés à la grossesse ⁽¹⁰⁾. Considérant l'effet des convulsions sur le fœtus, il n'y a aucun doute que la pyridoxine doit être utilisée lorsque requise durant la grossesse dans le cas d'une intoxication à l'isoniazide.

INTOXICATION PAR LES MÉTAUX LOURDS

Différents antidotes peuvent être utilisés selon la substance impliquée ou la situation clinique : le dimercaprol ou BAL, l'EDTA calcique, le DMSA (acide dimercaptosuccinique) ou la pénicillamine. Le BAL est utilisé dans le traitement de certaines intoxications aux métaux lourds. Il n'existe aucune étude sur son utilisation durant la grossesse, bien que des cas aient été rapportés ⁽²⁵⁾. Il est probable que les bénéfices soient la plupart du temps plus grands que les risques; il s'agit par contre d'une situation à évaluer cas par cas.

L'EDTA calcique est utilisé dans le traitement des intoxications au plomb et au mercure. Il n'existe aucune étude sur son utilisation durant la grossesse bien que les cas rapportés soient rassurants ^(9,25). Il est probable que les bénéfices soient plus grands que les risques la plupart du temps; il s'agit par contre d'une situation à évaluer cas par cas.

Le DMSA est utilisé dans le traitement des intoxications aux métaux lourds. Il n'existe aucune étude durant la grossesse. Le DMSA devrait être utilisé dans les cas où il est clairement indiqué chez la patiente enceinte. Dans cette situation, il est probable que les bénéfices surpassent les risques potentiels.

La pénicillamine peut être utilisée dans les intoxications aux métaux lourds. Il n'existe aucune étude évaluant ses effets sur le fœtus lorsqu'elle est utilisée comme chélateur lors d'une intoxication survenant pendant la grossesse. Par contre, on a rapporté une centaine de cas pour lesquels on a utilisé la pénicillamine durant la grossesse dans le traitement de la maladie de Wilson, de cystinurie ou d'arthrite rhumatoïde sévère ^(11,30). La plupart des enfants nés de ces grossesses étaient normaux, à l'exception de 8 enfants, parmi lesquels 5 souffraient de cutis laxa ⁽¹¹⁾. Il a été suggéré que le fait de limiter la dose quotidienne à 500 mg ou moins pourrait réduire l'effet sur le nouveau-né ^(31,32). Bien que la pénicillamine soit associée à des anomalies congénitales des tissus conjonctifs comme le cutis laxa, certains auteurs estiment que son utilisation durant la grossesse est possible s'il n'existe pas d'autre solution, ce qui ne devrait pas être le cas lors d'une intoxication ⁽⁹⁾. Ainsi, à moins que les bénéfices ne surpassent clairement les risques, ce qui serait exceptionnel, il est préférable d'éviter l'administration de la pénicillamine durant la grossesse lors d'une intoxication.

INTOXICATION AVEC LE MÉTHOTREXATE

L'acide folinique peut être utilisé dans le traitement de l'intoxication au méthotrexate. L'acide folique, forme inactive de l'acide folinique, est utilisé au début de la grossesse pour prévenir les anomalies du tube neural. L'effet de l'administration de fortes doses d'acide folinique durant une courte période pendant la grossesse n'est pas connu. En théorie, des doses élevées pourraient provoquer des dommages neurologiques chez les fœtus ayant un déficit en dihydroptéridine réductase, anomalie rare ⁽³³⁾. Le potentiel de l'acide folinique de provoquer des effets indésirables lorsqu'il est administré durant la grossesse est faible ⁽⁹⁾. Ainsi, si on le juge indiqué durant la grossesse, on devrait utiliser l'acide folinique dans le traitement de l'intoxication au méthotrexate.

INTOXICATION AVEC UN OPIACÉ

La naloxone est utilisée pour renverser l'effet des opiacés sur le système nerveux central. Il n'existe aucune donnée sur son utilisation durant la grossesse. Malgré l'absence de données, elle a été utilisée avec succès pendant le travail ⁽¹⁰⁾. Si elle est indiquée, on devrait utiliser la naloxone durant la grossesse.

INTOXICATION AVEC UN SULFONYLURÉE

L'octréotide peut être utilisé dans le traitement de l'hypoglycémie provoquée par les intoxications aux sulfonurées. Aucune étude n'a évalué l'effet de l'octréotide dans le traitement des intoxications aux sulfonurées pendant la grossesse. Il existe quelques cas d'utilisation pendant la grossesse pour le traitement de plusieurs maladies endocrinologiques et aucun cas de malformations n'a été rapporté ^(10, 34-38). Ainsi, compte tenu des effets néfastes d'une hypoglycémie, l'octréotide devrait être utilisé si jugé nécessaire par la condition maternelle.

INTOXICATION AVEC LA WARFARINE ET SES DÉRIVÉS

La vitamine K peut être utilisée pour renverser la coagulation excessive dans les cas d'intoxication avec la warfarine ou ses dérivés. Aucune étude n'a été faite sur l'utilisation de la vitamine K pendant le premier trimestre de la grossesse; la littérature disponible ne porte que sur le troisième trimestre ⁽⁹⁾. Des doses de 20 mg ou moins sont considérées non toxiques à terme ⁽³⁹⁾. La vitamine K devrait être utilisée s'il existe des indications réelles de traiter la femme enceinte. Dans ce cas, il est probable que les bénéfices surpassent les risques.

MÉTHÉMOGLOBINÉMIE

Le bleu de méthylène est utilisé pour le traitement de la méthémoglobinémie. Le bleu de méthylène n'a été associé à aucune augmentation du risque de malformations lorsqu'il est utilisé par voie orale ⁽⁸⁾. Cependant, l'utilisation de bleu de méthylène intra-amniotique a été associée à des cas d'atrésie jéjunale ⁽⁹⁾. L'implication de ceci lors d'utilisation intraveineuse est inconnue : il n'existe, en effet, aucun cas rapporté. Considérant les effets néfastes de l'hypoxie sur la mère et le fœtus, le bleu de méthylène devrait quand même être utilisé pour traiter une méthémoglobinémie sévère durant la grossesse.

CONCLUSION SUR L'UTILISATION DES ANTIDOTES DURANT LA GROSSESSE (TABLEAU 3) ⁽⁴⁰⁾

Aucune étude épidémiologique n'a jusqu'à présent confirmé l'innocuité de l'utilisation d'un quelconque antidote pendant la grossesse pour traiter une intoxication. Au mieux, pour quelques antidotes, ou bien nous avons des preuves de leur innocuité lorsqu'ils sont utilisés pour d'autres indications que les

intoxications, ou bien il s'agit de substances endogènes; dans l'un ou l'autre de ces cas, les doses utilisées pour les intoxications sont généralement beaucoup plus élevées. Dans certaines situations, des rapports de cas sont rassurants mais, très souvent, il n'y a pas de données disponibles durant la grossesse.

Méthodes pour augmenter l'élimination

ALCALINISATION DES URINES

L'alcalinisation des urines est surtout utile dans les intoxications aux salicylates. Il n'existe aucune étude sur l'effet de l'alcalinisation des urines durant la grossesse. Il n'y a aucune raison de croire que cette alcalinisation soit associée à des anomalies. Lorsque cliniquement requise par la condition de la patiente, l'alcalinisation des urines devrait être effectuée durant la grossesse.

CHAMBRE HYPERBARE

La chambre hyperbare peut être utilisée pour le traitement de certains cas d'intoxication au monoxyde de carbone. Selon les résultats d'une étude prospective, il semble que l'hyperoxie associée à la chambre hyperbare ne soit pas dangereuse durant la grossesse ⁽⁴¹⁾. Ainsi, lorsque le traitement en chambre hyperbare est indiqué, on peut l'utiliser dans le traitement des intoxications au monoxyde de carbone ⁽⁴²⁾.

DOSES RÉPÉTÉES DE CHARBON DE BOIS ACTIVÉ

Des doses répétées de charbon de bois activé peuvent être utilisées pour augmenter l'élimination de substances par le principe de la dialyse intestinale. Les substances reconnues sont : la carbamazépine, le phénobarbital, le dapson, la quinine et la théophylline ⁽⁴³⁾. Bien

qu'il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de doses répétées de charbon de bois activé durant la grossesse, il n'y a aucune raison de ne pas l'administrer si cela s'avère médicalement requis par la condition de la mère, selon les données discutées dans la section sur la décontamination gastro-intestinale.

HÉMODIALYSE/HÉMOPERFUSION

Il n'existe aucune étude sur l'effet de l'hémodialyse pour le traitement des intoxications durant la grossesse. Cependant, il existe des séries de cas de femmes enceintes hémodialysées durant la grossesse pour une insuffisance rénale ^(44, 45). Ces études montrent que ces femmes sont plus à risque de travail prématuré et d'avoir des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ^(44, 45). Il est probable que ces observations soient reliées à la maladie rénale de base plutôt qu'au traitement par hémodialyse. Puisque l'hémodialyse peut sauver la vie ou diminuer la morbidité associée à certaines intoxications, les bénéfices de cette technique surpassent assurément les risques potentiels.

CONCLUSION SUR LES MÉTHODES POUR AUGMENTER L'ÉLIMINATION

Compte tenu des preuves disponibles, on peut considérer sécuritaire la chambre hyperbare et l'hémodialyse ou l'hémo-perfusion durant la grossesse. De plus, même si aucune étude ne démontre que l'alcalinisation des urines ou l'administration de doses répétées de charbon de bois activé durant la grossesse sont sûres, ces méthodes pour augmenter l'élimination devraient être utilisées lorsque requises par la condition de la patiente enceinte.

Tableau 3.
RÉSUMÉ DE L'EXPÉRIENCE ET DE LA SÉCURITÉ DES ANTIDOTES
DURANT LA GROSSESSE.

Études épidémiologiques pour des indications autres que toxicologiques
<i>Non tératogène</i>
Atropine
Calcium
Pyridoxine
<i>Tératogène</i>
Bleu de méthylène (intra-amniotique)
Éthanol
Pénicillamine
Substances endogènes mais utilisées à dose nettement plus élevée en toxicologie
Acide folinique
Glucagon
Hydroxocobalamine
Insuline/glucose
Vitamine K
Séries de cas de patientes intoxiquées suggérant que la substance n'est pas tératogène
N-acétylcystéine
Déféroxamine
Rapports de cas de patientes autres qu'intoxiquées suggérant que la substance n'est pas tératogène
<i>Premier trimestre</i>
Octréotide
<i>Deuxième et troisième trimestres</i>
Flumazénil
Naloxone
Protamine
Rapports de cas de patientes intoxiquées suggérant que la substance n'est pas tératogène
<i>Deuxième et troisième trimestres</i>
BAL
EDTA calcique
Pralidoxime
Aucune expérience durant la grossesse
Anticorps contre digoxine
Bleu de méthylène (intraveineux)
DMSA
Fomépipazole
Trousse d'antidotes contre le cyanure
Physostigmine

CONCLUSIONS

Une grossesse devrait toujours être soupçonnée chez les femmes en âge de procréer qui se présentent avec une intoxication. Un test de grossesse devrait toujours être effectué chez ces patientes. Dans la plupart de ces situations, sauf exception, l'approche des femmes enceintes ne devrait pas être différente de celle des femmes qui ne le sont pas. On devrait cependant éviter l'administration de pénicillamine si d'autres solutions plus sécuritaires sont disponibles.

Le pronostic du fœtus est relié à celui de la mère. Si on n'administre pas un traitement essentiel à la mère enceinte et que celle-ci présente une morbidité accrue ou décède, la protection du fœtus contre un effet néfaste potentiel ne servira à rien. La plupart du temps, le bénéfice de l'usage judicieux des techniques de décontamination gastro-intestinale, des antidotes et des techniques pour augmenter l'élimination dépassera largement les risques, s'ils existent vraiment.

Avant de libérer la patiente, on devrait discuter des effets de l'intoxication et des traitements utilisés sur le fœtus et, au besoin, référer la patiente en génétique afin qu'elle puisse recevoir les conseils appropriés. On doit toujours évaluer si la patiente intoxiquée montre un désir d'avortement.

Références

1. Strom RL, Schiller P, Seeds AE, Bensen RT. Fatal iron poisoning in a pregnant female. *Minn Med*. 1976 Jul;59(7):483-9.
2. Manoguerra AS. Iron poisoning: report of a fatal case in an adult. *Am J Hosp Pharm*. 1976 Oct;33(10):1088-90.
3. Rayburn W, Aronow R, DeLancey B, Hogan MJ. Drug overdose during pregnancy: an overview from a metropolitan poison control center. *Obstet Gynecol*. 1984 Nov;64(5):611-4.
4. Perrone J, Hoffman RS. Toxic ingestions in pregnancy: abortifacient use in a case series of pregnant overdose patients. *Acad Emerg Med*. 1997 Mar;4(3):206-9.
5. Houston H, Jacobson L. Overdose and termination of pregnancy: an important association? *Br J Gen Pract*. 1996 Dec;46(413):737-8.
6. Czeizel A, Szentesi I, Szekeres I, Glauber A, Bucski P, Molnar C. Pregnancy outcome and health conditions of offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Paediatr Hung*. 1984;25(3):209-36.
7. Ramoska EA, Sacchetti AD, Nepp M. Reliability of patient history in determining the possibility of pregnancy. *Ann Emerg Med*. 1989 Jan;18(1):48-50.
8. Scialli AR, Lione A, Padgett CBK. Reproductive Effects Chemical, Physical and Biologic Agents. *REPROTOX*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1995, 891 p.
9. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 9th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press;1998; 624 p.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2005; 2000 p.
11. Friedman JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant. 1st ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996; 648 p.
12. Koren G (ed). Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's Guide. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2001; 831 p.
13. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group Inc.; 1977; 705 p.
14. Anon. Position paper: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(2):133-43. Erratum in: *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(7):1000.
15. Vale JA, Kulig K; American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(7):933-43.
16. Anon. Position paper: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):243-53. Review. Erratum in: *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(7):1000.
17. Van Ameyde KJ, Tenenbein M. Whole bowel irrigation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Mar;160(3):646-7.
18. Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, Archer PG, Rumack BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1989 Aug;74(2):247-53.
19. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy. An analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. *Reprod Toxicol*. 1997 Jan-Feb;11(1):85-94.
20. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN, Fitzpatrick R. Paracetamol poisoning in pregnancy: an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Information Service. *Hum Exp Toxicol*. 1990 May;9(3):147-53.
21. Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, Bearer CF, Gupta U. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(5):447-51.
22. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, LeBlanc N; Public Health Agency of Canada's National Advisory Committee on Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for

- diagnosis. *CMAJ*. 2005 Mar 1;172(5 Suppl):S1-S21.
23. Gladstone J, Nulman I, Koren G. Reproductive risks of binge drinking during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1996 Jan-Feb;10(1):3-13.
24. Hantson P, Lambermont JY, Mahieu P. Methanol poisoning during late pregnancy. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(2):187-91.
25. Tenenbein M. Methanol poisoning during pregnancy-prediction of risk and suggestions for management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(2):193-4.
26. Tenenbein M. Poisoning in pregnancy. In: Koren G (ed). *Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's Guide*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2001; 233-56.
27. McElhatton PR, Roberts JC, Sullivan FM. The consequences of iron overdose and its treatment with desferrioxamine in pregnancy. *Hum Exp Toxicol*. 1991 Jul;10(4):251-9.
28. Thomas RM, Skalicka AE. Successful pregnancy in transfusion-dependent thalassaemia. *Arch Dis Child*. 1980 Jul;55(7):572-4.
29. Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA*. 1981 Jul 24-31;246(4):343-6.
30. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum*. 1988 Nov;18(2):88-110.
31. Marecek Z, Graf M. Letter: Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1976 Oct 7;295(15):841-2.
32. Endres W. D-penicillamine in pregnancy-to ban or not to ban? *Klin Wochenschr*. 1981 Jun 1;59(11):535-7.
33. Grant A, Chalmers I, Luccock MD, Wild J, Hartley R, Levene MI, Schorah CJ, Leeming RJ, Blair JA, Brown SE, Davies DP. Vitamins to prevent neural tube effects. *Lancet*. 1991 Oct 5;338(8771):894-5.
34. Boulanger C, Vezzosi D, Bennet A, Lorenzini F, Fauvel J, Caron P. Normal pregnancy in a woman with nesidioblastosis treated with somatostatin analog octreotide. *J Endocrinol Invest*. 2004 May;27(5):465-70.
35. Blackhurst G, Strachan MW, Collie D et al. The treatment of a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002;57:401-4.
36. Mikhail N. Octreotide treatment of acromegaly during pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2002 Mar;77(3):297-8.
37. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Sep;55(3):411-5.411-5.
38. Neal JM. Successful pregnancy in a woman with acromegaly treated with octreotide. *Endocr Pract*. 2000 Mar-Apr;6(2):148-50.
39. Payne NR, Hasegawa DK. Vitamin K deficiency in newborns: a case report in alpha-1-antitrypsin deficiency and a review of factors predisposing to hemorrhage. *Pediatrics*. 1984 May;73(5):712-6.
40. Bailey B. Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003 Feb;67(2):133-40.
41. Elkharrat D, Raphael JC, Korach JM, Jars-Guinestre MC, Chastang C, Harboun C, Gajdos P. Acute carbon monoxide intoxication and hyperbaric oxygen in pregnancy. *Intensive Care Med*. 1991;17(5):289-92.
42. Bailey B. Carbon monoxide poisoning during pregnancy. In: Koren G (ed). *Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's Guide*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2001: 257-268.
43. Anon. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(6):731-51.
44. Hou S. Pregnancy in women requiring dialysis for renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1987 Apr;9(4):368-73.
45. Anon. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980 Oct;87(10):839-45.

*Benoit Bailey MD MSc FRCPC
Hôpital Ste-Justine*

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

INTERPRÉTATION DES NIVEAUX DE CONTAMINATION EN MÉDICAMENTS DANGEREUX

Introduction

Depuis la publication de l'alerte du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en 2004, l'Association pour la santé et la sécurité au travail du secteur des affaires sociales (ASSTSAS) a mis sur pied un comité sur les médicaments dangereux ⁽¹⁾. Ce comité s'est réuni à plusieurs reprises en 2006 et fera paraître un guide de prévention sur les médicaments dangereux en établissement de santé au début de 2007.

On doit souligner, parmi les initiatives de ce comité, la collaboration avec l'Institut national de santé publique (INSPQ), par l'entremise du laboratoire de toxicologie (CTQ). Cette collaboration a permis le développement d'une méthode analytique performante pour quantifier le niveau de traces de 3 médicaments dangereux (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate) dans l'environnement. Le fluorouracile (5-FU) sera ajouté à cette liste au cours de l'année 2007.

Le guide de l'ASSTSAS comporte notamment des recommandations en ce qui concerne la surveillance environnementale suggérée dans les établissements de santé du Québec.

Utilité de la surveillance environnementale

L'adoption de pratiques sécuritaires pour gérer et manipuler des médicaments dangereux contribue à réduire l'exposition des travailleurs. Toutefois, plusieurs chercheurs ont démontré qu'on pouvait retrouver des concentrations de divers

médicaments dangereux dans l'urine des personnes qui préparent ou administrent ces médicaments. Les conséquences d'une exposition professionnelle sont difficiles à documenter et les résultats des études sont inconstants parce que les aménagements et les méthodes de travail changent constamment. Ces disparités ne doivent pas décourager les établissements de mettre en place un programme de surveillance environnementale et les organismes de santé et sécurité de proposer des seuils maximaux de contamination. On rapporte des effets génotoxiques, des effets sur la reproduction telle la mortalité fœtale, des anomalies congénitales et de l'infertilité. Une revue systématique récente de l'impact des médicaments dangereux sur la santé, réalisée au moyen d'une méta-analyse, n'objective cependant qu'une légère augmentation du risque d'avortements spontanés (OR 1,46 IC 1.11-1.92) chez les travailleuses exposées ^(2, 3). Cette revue ne permet cependant pas de conclure à propos des malformations, des cancers ou des problèmes aigus de santé, car le nombre et la taille des études incluses dans l'analyse sont trop limités.

La surveillance environnementale permet d'évaluer et de mesurer la contamination microbienne et de se préoccuper de la contamination chimique par la présence de traces de médicaments dangereux. Les mécanismes de prévention et les pratiques sécuritaires doivent éliminer ou réduire le plus possible la contamination des surfaces de travail et des contenants. Peut-on éliminer les traces de médicaments dangereux dans un environnement de travail ? De nom-

breuses études démontrent la présence de traces malgré le renforcement des bonnes pratiques de préparation. Compte tenu des effets possibles sur la santé, de l'environnement légal (p.ex. *Loi sur la santé et la sécurité du travail*) et des bonnes pratiques de travail, il est utile de connaître le niveau de contamination environnementale et de chercher à le réduire autant qu'il est techniquement possible de le faire. Des auteurs utilisent l'appellation ALARA, c.-à-d. *as low as reasonably achievable* ⁽⁴⁾. Bien qu'aucun niveau acceptable de traces de médicaments dangereux dans l'environnement ne soit actuellement déterminé par les organismes de santé et de sécurité du travail, une veille scientifique des publications sur le sujet s'impose. À titre d'exemple, la mise à jour proposée par le United States Pharmacopeia (USP) en août 2006 (la version officielle sera publiée en 2007 à l'adresse <http://www.usp.org/USPNF/publication.html>) discute d'un seuil maximal acceptable de 1 ng/cm² pour le cyclophosphamide.

Revue de la littérature scientifique récente

Dans cette perspective, nous avons recensé les niveaux de contamination documentés dans la littérature en tenant compte de la surface échantillonnée et de la quantité détectée. On doit interpréter ces valeurs avec prudence, sachant que la capacité de quantifier est influencée par de nombreux facteurs : ⁽⁵⁾

- méthode analytique, y compris la capacité d'extraction
- nature du support/tissu pour échantillonner

Bulletin d'Information Toxicologique

- taille et porosité de la surface échantillonnée
- niveau de bruit
- niveau d'activités
- niveau d'humidité et température ambiante
- niveau d'entretien
- stabilité des échantillons
- biais d'observation (c.-à-d. le respect de la politique d'entretien et des politiques et procédures peut être influencé par le fait que le personnel est informé de mesures de surveillance)

Le tableau 1 présente un profil synthèse de notre recension des principales études publiées à ce jour au sujet de la surveillance environnementale, biologique et médicale. On peut consulter le site web de l'ASSTSAS (<http://www.asstsas.qc.ca>), qui présente une

version électronique du bulletin et de la bibliographie avec hyperliens, ainsi que le site web du Centre de toxicologie du Québec (<http://www.ctq.qc.ca/bulletin.html>) et celui de l'INSPQ (<http://www.inspq.qc.ca>). L'ASSTSAS proposera une mise à jour annuelle de ces références.

On se préoccupe davantage des infrastructures et des précautions inhérentes à la manipulation de médicaments dangereux en pharmacie depuis plusieurs années, comme en témoignent notamment la publication de lignes directrices par des associations pharmaceutiques, le recours à des enceintes de préparation de médicaments de type ISO-5 dans des salles dédiées et le contenu du programme de formation des pharmaciens et des assistants techniques.

Ainsi, la plupart des études sont menées dans les départements de pharmacie. Il ne faut toutefois pas sous-estimer la contamination qui peut exister dans les unités de soins, les cliniques externes et les autres sites de contamination potentielle.

En complément à la démarche de l'ASSTSAS, le tableau 2 présente un profil de la contamination de surface par site de prélèvement pour les 4 médicaments cytotoxiques qui peuvent actuellement ou pourront bientôt être quantifiés par l'INSPQ. Ce profil peut aider à mettre en contexte les résultats obtenus pour des prélèvements effectués au Québec. Il est important de préciser que des auteurs rapportent le niveau de traces en unité de poids/unité de volume plutôt qu'en unité de poids/unité de surface. Bien que les valeurs

Tableau 1.
PROFIL SYNTHÈSE DES PRINCIPALES ÉTUDES PUBLIÉES À CE JOUR
CONCERNANT LA SURVEILLANCE ENVIRONNEMENTALE, BIOLOGIQUE ET MÉDICALE

Thèmes	Nombre d'étu- des recensées au 31-12-2006	Commentaires	Références
Surveillance environnementale			
Contamination de surface	34	Il existe davantage de données sur la surveillance environnementale que biologique et médicale ; l'en- semble de ces études démontre qu'il existe une contamination non négligeable des produits prove- nant de manufacturiers, des surfaces de travail prin- cipalement à la pharmacie, mais aussi sur les unités de soins	(5-37)
Contamination de l'air	11		(7, 10, 11, 13, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 38)
Contamination extérieure des fioles de médicaments	5		(12, 20, 39-41)
Impact de technique de nettoyage	4		(6, 42-44)
Surveillance biologique			
Test d'urine	24	Il existe moins de données sur la surveillance biologi- que ; l'ensemble de ces études démontre qu'il n'y a pas encore de méthode standardisée de monitoring (c.-à-d. mesure de contaminants dans l'urine c. me- sure de marqueurs biologiques non spécifiques)	(4, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 21, 38, 45-54) (24, 27, 28, 55, 56)
Autres	7		(21, 38, 54, 57-60)
Surveillance médicale			
Impact sur la reproduction	6	Il existe peu de données sur la surveillance médi- cale ; l'ensemble des études ne permet pas de conclure à un lien de causalité pour la plupart des marqueurs de résultats.	(2, 3, 61-64)
Impact sur cancer à long terme	4		(3, 21, 62, 65)
Autres effets	2		(66, 67)

Bulletin d'Information Toxicologique

détectées soient comprises entre 0 et 3834 ng/cm², 30 des 67 valeurs rapportées se situent sous la barre des 1 ng/cm².

Prenons l'exemple de l'analyse d'un tissu imbibé par l'équivalent de 10 ml de réactif et utilisé pour échantillonner une surface de 20 x 30 cm (600 cm²) conta-

minée par des traces de cyclophosphamide. Si l'analyse de ce tissu donne un résultat de contamination de 600 ng/ml de cyclophosphamide, il est équivalent de dire que la contamination est de 10 ng/cm². Il est à noter que les résultats proviennent de différentes méthodes de dosage, notamment la chromatographie gazeuse couplée à la spectro-

métrie de masse (GC-MS), la chromatographie liquide haute performance couplée à la détection par ultra-violet (HPLC-UV), etc.

Comme il n'existe pas de seuil acceptable de traces de médicaments dangereux, on doit interpréter ces résultats avec beaucoup de prudence. À preuve,

Tableau 2.
PROFIL DE CONTAMINATION DE SURFACE PAR SITE DE PRÉLÈVEMENT
POUR 4 MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES SELON LA DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE

Sites de prélèvement	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Méthotrexate	5-fluorouracile
Surface de travail de la hotte ou de l'isolateur (ng/cm ²)	ND-160 ⁽¹¹⁾		ND-633 ⁽¹¹⁾	ND-62 ⁽¹¹⁾
	0,01-12,19 ⁽³⁵⁾	ND-0,6 ⁽³⁵⁾		ND-32,18 ⁽³⁵⁾
	ND-0,1 ⁽¹³⁾		ND ⁽¹³⁾	ND-0,5 ⁽¹³⁾
	14-3 834 ⁽⁷⁾	ND-552 ⁽⁷⁾		
	ND-0,02 ⁽¹⁴⁾			
	0,78-6,55 ⁽¹⁵⁾	ND-0,85 ⁽¹⁵⁾	ND-8,61 ⁽¹⁵⁾	17,13-83,11 ⁽¹⁵⁾
	0,051-10,744 ⁽¹⁶⁾			
				ND-187,8 ⁽³⁴⁾
Grille frontale de la hotte (ng/cm ²)	0,15-11,9 ⁽³⁷⁾	ND-108 ⁽³⁷⁾		0,01-6,49 ⁽³⁷⁾
	65,66 ⁽³⁵⁾	459,04 ⁽³⁵⁾		208,59 ⁽³⁵⁾
	0,071-5,909 ⁽¹⁶⁾			
Sol devant la hotte ou dans la salle de préparation (ng/cm ²)				ND-8,7 ⁽³⁴⁾
	ND-0,26 ⁽¹¹⁾		ND ⁽¹¹⁾	4,8-23,6 ⁽¹¹⁾
	0,01-3,16 ⁽³⁵⁾	ND-4,44 ⁽³⁵⁾		ND-40,82 ⁽³⁵⁾
	ND ⁽¹³⁾		ND ⁽¹³⁾	ND- 3,1 ⁽¹³⁾
	0,5-425 ⁽⁷⁾	0,02-156 ⁽⁷⁾		
	ND-0,095 ⁽¹⁷⁾	ND-0,318 ⁽¹⁷⁾		X-0,123 ⁽¹⁷⁾
	ND-0,03 ⁽¹⁵⁾	ND-0,26 ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾
	0,008-4,473 ⁽¹⁶⁾			
	0,0625-0,1596 ⁽¹⁰⁾	ND-0,1503 ⁽¹⁰⁾	0,0020-0,0131 ⁽¹⁰⁾	
				ND-0,32 ⁽³⁴⁾
Comptoir (ng/cm ²)	1,45-32,0 ⁽³⁷⁾	0,19-11,4 ⁽³⁷⁾		0,56-7,96 ⁽³⁷⁾
	2,5-50 ⁽⁷⁾	0,1-0,3 ⁽⁷⁾		
	ND-0,218 ⁽¹⁷⁾	ND-0,013 ⁽¹⁷⁾		ND-1,208 ⁽¹⁷⁾
	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾	ND ⁽¹⁵⁾
	0,006-0,210 ⁽¹⁶⁾			
Fenêtre/poignée du réfrigérateur (ng/cm ²)	0,03-4,58 ⁽³⁷⁾	0,01-0,81 ⁽³⁷⁾		0,01-2,55 ⁽³⁷⁾
	7,6-23 ⁽⁷⁾	38-506 ⁽⁷⁾		

ND : non détectable

X : non précisé mais détectable

le rapport d'analyse proposé par l'INSPQ comporte une mise en garde à cet effet : « Ce rapport indique la présence/absence ainsi que la quantité de médicaments dangereux [nom de la substance mesurée] décelés pour un site de prélèvement donné dans votre établissement, à partir du protocole de prélèvement pour l'analyse des antinéoplasiques sur les surfaces en milieu hospitalier de l'INSPQ. On doit interpréter avec prudence ces résultats. L'absence de traces ne signifie pas l'absence de contamination environnementale à plus large échelle, compte tenu qu'il s'agit d'un échantillon aléatoire à temps donné. La présence de traces ne signifie pas une contamination environnementale à large échelle, pour les mêmes raisons. En présence de traces, il est recommandé de réviser les pratiques visées par le site échantillonné et de procéder à un entretien adéquat ».

Recommandations de l'ASSTSAS

Le guide sur les médicaments dangereux en établissement de santé de l'ASSTSAS comporte un chapitre sur la surveillance médicale, biologique et environnementale. Avec sa permission, nous reproduisons les recommandations préliminaires qui concernent la surveillance environnementale. Les recommandations définitives ne seront publiées qu'en février 2007.

15.4.2.1 - Chaque établissement devrait prévoir des activités régulières de surveillance de l'environnement et des activités de travail. Un programme de surveillance environnementale devrait permettre de vérifier périodiquement l'état de contamination des surfaces de travail au sein de l'établissement. Une évaluation devrait précéder le début de l'application des mesures de prévention proposées dans le guide de l'ASSTSAS et une autre évaluation devrait suivre leur implantation. Par la suite, une évaluation

devrait être faite annuellement et lors de changements importants au niveau des aménagements (ex. : changement d'enceintes de préparation) ou des pratiques (ex. : nouvelles techniques de préparation ou d'administration, nouveau protocole d'entretien). Le guide propose des sites de mesures, tant au département de pharmacie que sur les unités de soins ou en cliniques externes.

15.4.2.2 - On peut mesurer l'état de contamination au département de pharmacie à partir des sites suggérés suivants :

- zone de réception et déballage (table de déballage, surface extérieure de contenants provenant de manufacturiers, plancher, etc.)
- zone d'entreposage (table de travail, tablettes pour entreposage, chariot, etc.)
- zone de préparation (surface de travail de l'enceinte, grille avant de la surface de travail de l'enceinte, plancher devant la hotte, fenêtre externe de l'enceinte de préparation, comptoir de vérification contenant contenu, porte du réfrigérateur, plancher sous la chaise de l'assistant-technique, extérieur des sacs de médicaments, intérieur des boîtes de transport, etc.).
- Bien qu'il n'existe pas de nombre minimal de sites recommandé, nous pensons qu'un échantillon d'au moins 6 sites de prélèvement soit suffisant. Les sites de mesure et la périodicité de vérification sont fixés en tenant compte des résultats obtenus et de la fréquence des tâches effectuées

15.4.2.3 - On peut mesurer l'état de contamination sur les unités de soins et dans les cliniques externes à partir des sites suggérés suivants :

- zone d'administration (tubulures, plancher près des lieux d'administration, téléphone, poignée de porte, mur où les blouses sont suspendues lorsqu'on décide de les réutiliser, comp-

toir utilisé pour l'amorce des tubulures de médicaments dangereux, plancher près des fauteuils/civière pour l'administration de médicaments dangereux, bras de fauteuils, plancher près des poubelles de médicaments dangereux, etc.)

- autres zones (salle d'attente pour patients, chambres de patients, zone d'entreposage des déchets de médicaments dangereux, zone de rangement pour matériel de l'entretien sanitaire, etc.) Les sites de mesure et la périodicité de vérification sont fixés en tenant compte des résultats obtenus et de la fréquence des tâches effectuées

15.4.2.4 - On doit tenir un registre des résultats ; les résultats positifs doivent être discutés au comité sur les médicaments dangereux afin de modifier, si nécessaire, le programme de prévention.

Développements réalisés au laboratoire de Toxicologie (CTQ) pour réaliser la surveillance environnementale.

Le CTQ a mis au point une méthode analytique très sensible pour quantifier les teneurs de 3 médicaments dangereux sur les surfaces de travail. Cette méthode fait appel à la technique de HPLC-MS-MS et permet de couvrir le domaine de concentrations compris entre 0,02 et 2000 ng/cm². Le laboratoire a également rédigé un protocole de prélèvement des médicaments dangereux sur les surfaces de travail et a validé ce protocole sur des surfaces artificielles au laboratoire. Par la suite, une étude pilote a été réalisée dans plusieurs hôpitaux pour valider ces méthodes. Le CTQ a été mandaté par l'ASSTSAS pour préparer le matériel requis pour collecter les prélèvements de surface et se chargera de le faire parvenir aux établissements qui en feront la demande. Les analyses seront

ensuite effectuées au CTQ, à un coût raisonnable pour les établissements de santé.

CONCLUSION

La surveillance environnementale peut contribuer à réduire l'exposition des travailleurs lorsqu'elle est exercée de façon responsable. Une veille électronique de la documentation s'impose pour aider les professionnels de la santé et de la sécurité au travail à informer adéquatement les professionnels (infirmiers, médecins, assistants-techniques, pharmaciens, commis).

Références

1. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>. Consulté le 12 octobre 2005.
2. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1999 Aug;41(8):632-8.
3. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, Zanke B. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2005 Jun;11(2):69-78.
4. Turci R, Sottani C, Schierl R, Minoia C. Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicol Lett*. 2006 Apr 10;162(2-3):256-62.
5. Hedmer M, Jonsson BA, Nygren O. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. *J Environ Monit*. 2004 Dec;6(12):979-84.
6. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Soave C, Liotti F, Sannolo N. A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg*. 2005 Oct;49(7):611-8.
7. Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, Draicchio F, Apostoli P. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 1998;12(20):1485-93.
8. Nygren O. Wipe sampling as a tool for monitoring aerosol deposition in workplaces. *J Environ Monit*. 2006 Jan;8(1):49-52.
9. Sabatini L, Barbieri A, Tosi M, Violante FS. A new high-performance liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous determination of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil as markers of surface contamination for occupational exposure monitoring. *J Mass Spectrom*. 2005 May;40(5):669-74.
10. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, Baxter PJ. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg*. 2005 Oct;49(7):603-10.
11. Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci*. 1992 Feb 21;14(1):16-22.
12. Connor TH, Sessink PJ, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, Bilos A, Beckmann G, Bing MR, Anderson LM, Dechristoforo R. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Mar 1;62(5):475-84.
13. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(2):105-112.
14. Schulz H, Bigelow S, Dobish R, Chambers CR. Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy perspective. *J Oncol Pharm Pract*. 2005 Sep;11(3):101-9.
15. Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, Jomier JY, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg*. 2005 Oct;49(7):619-28.
16. Vandenbroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Practice*. 2001;6(4):146-152.
17. Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 May 15;59(10):956-61. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Jul 15;59(14):1320.
18. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel ex-

- posed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 Jun 15;789(2):169-209.
19. Floridia L, Pietropaolo AM, Tavazzani M, Rubino FM, Colombi A. High-performance liquid chromatography of methotrexate for environmental monitoring of surface contamination in hospital departments and assessment of occupational exposure. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999 Apr 16;726(1-2):95-103.
20. Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jonsson BA, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):629-37.
21. Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf.* 1999 Apr;20(4):347-59.
22. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg.* 2000 Oct;44(7):551-60.
23. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Feb 1;59(3):270-7.
24. Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 1996 Nov 15;53(22):2713-23.
25. McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1993 Jan;35(1):57-60.
26. Maydl A, Schierl R, Nowak D. Kontaminationen mit zytostatika auf stationen in krankenhäusern. *Krankenhauspharmazie.* 2005;26:391-397.
27. Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health.* 1997 May-Jun;52(3):240-4.
28. Labuhn K, Valanis B, Schoeny R, Loveday K, Vollmer WM. Nurses' and pharmacists' exposure to antineoplastic drugs: findings from industrial hygiene scans and urine mutagenicity tests. *Cancer Nurs.* 1998 Apr;21(2):79-89.
29. Van Raalte J, Rice C, Moss CE. Visible-light system for detecting doxorubicin contamination on skin and surfaces. *Am J Hosp Pharm.* 1990 May;47(5):1067-74.
30. Bussi res J, Sessink PJ, Prot-Labarthe S, Larocque D.  valuation de l'exposition professionnelle aux antineoplasiques dans une unité de pharmacie hospitalière. *Archives des Maladies Professionnelles* 2006;67(6) :880-88.
31. Bussières J, Théorêt Y, Prot-Labarthe S, Larocque D. A one year pilot study to monitor surface contamination by methotrexate in a hemato-oncology pharmacy satellite. Accepted for publication par American Journal of Health System Pharmacy.
32. Gilles L, Favier B, Lombard I, Ardiet C, Boufercha R, Catros F, Eppling I, Fourmaintraux D, Gondran C, Merle JL, Pelletier A, Roussel A. Médicaments cytotoxiques:  valuation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. *Archiv Mal Prof.* 2004;65(1):9-17.
33. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Sep 15;63(18):1736-44.
34. Favier B, Rull F, Bertucat H, Pivot C, Leboucher G, Charléty D, Dubois V, Veyre MC, Ardiet C, Latour JF.  valuation de la contamination de l'environnement matériel et humain par le 5-fluorouracile lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimioth rapies. *J Pharm Clin.* 2001;20(3):157-162.
35. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm.* 1999 Jul 15;56(14):1427-32.
36. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2003 Nov 5;60(22):2314-20.
37. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Jan 1;59(1):68-72.
38. Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(3):209-14.
39. Favier B, Gilles L, Ardiet CL, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract.* 2003 Mar;9:15-20.
40. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup*

Hyg. 2003 Nov;47(8):681-5.

41. Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Friberg A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg.* 2002 Aug;46(6):555-7.

42. Mateu J, Franco M, Buisan MJ, Alzamora M. Spilled hazardous drugs: the need of an inactivation method. *Ann Pharmacother.* 1996 Jan;30(1):85-6.

43. Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, De Meo M, Milhavet JC, Laget M, Dumenil G. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;69(2):109-14.

44. Roberts S, Khammo N, McDonnell G, Sewell GJ. Studies on the decontamination of surfaces exposed to cytotoxic drugs in chemotherapy workstations. *J Oncol Pharm Pract.* 2006 Jun;12(2):95-104.

45. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 Feb;76(1):5-10.

46. Barbieri A, Sabatini L, Indiveri P, Bonfiglioli R, Lodi V, Violante FS. Simultaneous determination of low levels of methotrexate and cyclophosphamide in human urine by micro liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006;20(12):1889-93.

47. Hongping D, Jianlin L, Meibian Z, Wei W, Lifan J, Shijie C, Wei Z, Baohong W, Jiliang H. Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests. *Mutat Res.* 2006 Jul 25;599(1-2):152-9.

48. Rubino FM, Verduci C, Buratti M, Fustinoni S, Campo L, Omodeo-Sale E,

Giglio M, Iavicoli S, Brambilla G, Colombi A. Assay of urinary alpha-fluoro-beta-alanine by gas chromatography-mass spectrometry for the biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil in oncology nurses and pharmacy technicians. *Biomed Chromatogr.* 2006 Mar;20(3):257-66.

49. DeMeo MP, Merono S, DeBaille AD, Botta A, Laget M, Guiraud H, Dumenil G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;66(6):363-8.

50. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979 Jun 9;1(8128):1250-1.

51. Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmman G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65(5):339-42.

52. Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L, White DF. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet.* 1984 Jan 28;1(8370):186-8.

53. Bos RP, Leenaars AO, Theuvs JL, Henderson PT. Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking. *Int Arch Occup Environ Health.* 1982;50(4):359-69.

54. Sessink PJ, Cerna M, Rossner P, Pastorkova A, Bavaroova H, Frankova K, Anzion RB, Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res.* 1994 Sep 1;309(2):193-9.

55. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Rommelt H, Fruhmman G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hos-

pital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med.* 1994 Apr;51(4):229-33.

56. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* 1994 May-Jun;49(3):165-9.

57. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006 Nov;80(2):134-40.

58. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res.* 2005 Nov 10;587(1-2):45-51.

59. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg.* 2004 Apr;48(3):237-44.

60. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 Jun;78(5):403-12.

61. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997 Jun;39(6):574-80.

62. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses

Bulletin d'Information Toxicologique

handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med. 1992 Dec;49(12):855-61.

63. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. N Engl J Med. 1985 Nov 7;313(19):1173-8.

64. Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. J Epidemiol Community Health. 1985 Jun;39(2):141-7.

65. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health. 1995;67(5):317-23.

66. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm. 1993 Mar;50(3):455-62.

67. McDiarmid MA. Medical surveillance for antineoplastic-drug handlers. Am J Hosp Pharm. 1990 May;47(5):1061-6.

Jean-François Bussières
Pharmacien
C.H. Ste-Justine

Michel Lefebvre
Biochimiste clinique
Toxicologie humaine – INSPQ

Claude Gallant
Conseiller
ASSTSAS

Sonia Prot-Labarthe
Pharmacienne
C.H. Ste-Justine

Lyse Lefebvre
Pharmacienne
Toxicologie humaine – INSPQ

Bulletin d'Information Toxicologique

Le Bulletin d'Information Toxicologique est publié conjointement par le Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique et par le Centre Anti-Poison du Québec. La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle du Centre de toxicologie/INSPQ ou du Centre Anti-Poison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur Internet à : [http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information toxicologique](http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information%20toxicologique)

RÉDACTRICE EN CHEF : Lyse Lefebvre, pharmacienne; téléphone : (418) 650-5115, poste 4645;
télécopieur : (418) 654-2148; courriel : lyse.lefebvre@inspq.qc.ca

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGES : Michèle Crépin
courriel : creno22@hotmail.com

POUR TOUTE CORRESPONDANCE , LES COORDONNÉES SONT LES SUIVANTES :

Bulletin d'Information Toxicologique,
Centre de toxicologie/INSPQ
945, avenue Wolfe
Québec (Québec) G1V 5B3

téléphone : (418) 650-5115 p.4645
télécopieur : (418) 654-2148
courriel : ctq@inspq.qc.ca
site Web : www.inspq.qc.ca/ctq