

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 TÉRATOGÈNES HUMAINS

ALCOOL	syndrome alcoolique fœtal (> 8 consommations/jour), effet alcoolofœtal (<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 alcoolofœtal, 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

fœtales 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 doit 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 sulfonyles. Aucune étude n'a évalué l'effet de l'octréotide dans le traitement des intoxications aux sulfonyles 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

Bulletin d'Information Toxicologique

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'hémoperfusion 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 metro-

politan 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, Lucock 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*