

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement par

Benjamin COUTENS

Le 27 Novembre 2015

EVOLUTION DE 64 GROSSESSES APRES UNE INTOXICATION MEDICAMENTEUSE VOLONTAIRE DECLAREES AU CENTRE ANTIPOISON, CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET CHU DE TOULOUSE

DIRECTEUR DE THESE: Madame le docteur B.GUYARD-BOILEAU

JURY :

Monsieur le Professeur Ch. VAYSSIERE

Monsieur le Professeur N. FRANCHITTO

Madame le Docteur C. DAMASE-MICHEL

Madame le Docteur B. GUYARD-BOILEAU

Monsieur le Docteur T.BRILLAC

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur



Université
Paul Sabatier
TOULOUSE III

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADORI M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANOE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PERS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. DONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROCQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRIAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. GUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURIE	Professeur Honoraire	M. ESCOURRIOU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTE	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADJOU D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme REYNE BAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E.)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vascul.
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie, Transfusion	M. BUREAU Ch.	Hépatito-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (général Biologique)	M. CALVAS P.	Généraliste
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E.)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méf. d'urgence, addict.
M. BUGAT R. (C.E.)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neurologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOSSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt. Fonct.
M. CHAP H. (C.E.)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIE P.	Ophthalmologie
M. CHOULET F. (C.E.)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E.)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E.)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUNE O.	O.R.L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUVERS F.	Anatomie
M. FERRERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E.)	O.R.L.	M. MOLINER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E.)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J.M.	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biochimie Informatique Médicale	M. PARENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAN A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E.)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E.)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAVAUD B.	Urologie	M. PORTER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatito-Gastro-Entérologie
M. MARCHOUB.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E.)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURBASHEM F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E.)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARRAUD J.	Bot. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B. (C.E.)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E.)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RICHMANN P. (C.E.)	Urologie		
M. RIVIERE O. (C.E.)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E.)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E.)	Hépatito-Gastro-Entérologie		

P.U.

M. OUSTRIC S.

Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAÏDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIERER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALNIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANABIE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMARI N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY H.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADRELL F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDREU S.	Epidémiologie
M. ANBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUIAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURJA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY BOURHANCK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALNIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYCHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEDUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F. E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L.
WORMAND V.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Cristophe Vayssière :

Merci de me faire l'honneur et le plaisir de présider ma thèse. Je n'ai pas eu l'occasion de vous côtoyer à Paul de Viguier mais les échos de votre travail n'ont été que positifs.

A Monsieur le Professeur Nicolas Franchitto :

Merci de me faire l'honneur de juger de mon travail. Votre discipline que j'ai pu approcher l'an passé lors de mon DIU d'urgence toxicologique m'avait beaucoup plus et m'avait incité à faire ce sujet de thèse.

A Madame le Docteur Béatrice Guyard-Boileau :

Merci beaucoup pour ta gentillesse, dynamisme, bonne humeur, sympathie et professionnalisme qui m'ont permis d'avancer tout au long de cette année de thèse. Je garde une profonde admiration pour toi et ton énergie débordante. Je peux remercier aussi toute ton équipe de gynéco-obstétrique que se soit aux urgences ou en suites de couches, médecins ou sages femmes, vous faites du très bon boulot tout comme ta secrétaire qui m'avait permis de récupérer pas mal de dossiers.

A Monsieur le Docteur Bernard Benayoun :

Je te remercie encore pour ce stage riche humainement et dont je tire beaucoup d'enseignements. Toi aussi malgré le fait que tu sois débordé de toute part, je trouve que tu t'en sors remarquablement et si j'ai pu contribuer à t'aider ce fut avec plaisir car j'ai adoré ces 6 mois à tes côtés.

A Monsieur le Docteur Thierry Brillac :

Je vous remercie d'avoir accepté de juger de mon travail en étant dans mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Pierre Roucolles :

Merci pour tes conseils cette année, tu es un super urgentiste et une personne que j'apprécie.

A Monsieur le Docteur Serge Alendé :

Merci pour ce stage de médecine générale qui m'a convaincu que ma place est en libéral. Ce fut une belle aventure qui est vite passé et j'espère te revoir bientôt pour avoir le plaisir d'entendre tes histoires et blagues dont je ne me lasse pas.

Mes 2 frangins, le parisien et le marseillais..

Malgré nos différents footballistiques, je suis content de vous avoir et j'espère que l'on sera toujours aussi proche toute notre vie. Jerem prend soin de ta petite famille, c'est cool d'être tonton ! Basilou je suis sûr que tu vas réussir car t'es le meilleur des petits frères et continue à me faire rire !

Maman, Papa il faudrait un roman pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi, Basile et Jeremy..

Maman si je suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à toi car ta présence, ton réconfort, tes petits plats, ton attention, ton amour m'ont permis de tenir surtout la 1^{ère} année qui à postériori équivaut à être seul sur mars... Tu m'es indispensable, une maman à tout faire alors stp prend soin de toi et arrête de fumer.. Je t'aime !

Papa, le Toubib de Souillac, mon modèle qui m'a toujours soutenu dans mes choix, de Brive à Toulouse en passant par Limoges j'ai pu compter sur toi et je t'en remercie. C'est grâce à ton éducation et tes valeurs que tu m'as inculqué que j'ai réussi et je vous promets à toi et maman que je serai là quoiqu'il arrive si vous en avez besoin tout comme mes frères.

Papi, Mamie : un modèle de couple, vous êtes parfait. Je vous adore, les moments chez vous sont toujours exceptionnels et uniques. Papy, j'admire ton parcours, on pourrait écrire un livre sur toi tellement tu es charismatique. Je sais que tu es fort, courageux, fais moi plaisir gagne ce match. Mamie Rose, Papy a de la chance de t'avoir et je sais que tu veilles sur lui comme tu veilles sur tes enfants, petit-enfants et arrière-petit-enfants, tu es la nona, une femme en or. Je n'oublie pas Tina qui serait fier d'être la...

Mamie Simone, tellement de choses à dire sur toi autant que ta personnalité. Tu es un phénomène et c'est pour cela que je t'aime, il faut te connaître pour te comprendre. Derrière cette carapace se cache une mamie en or, pleins de générosité. Je repense au bon temps de la Cahuze, tellement de souvenirs, Maurice on ne l'oublie pas. Si j'aime le vélo et supporte Monaco c'est bien grâce à lui. Enfin merci pour ta relecture et corrections, je sais que tu es désespéré depuis longtemps de mes fautes d'orthographe.

A mes oncles, tantes, merci de votre soutien tout au long de mes études, à nos fêtes, vacances, week-end passés ensemble j'en garde que des bons souvenirs.

Mes cousins Pierre, Laetitia, Isabelle, rappeler vous le temps d'un instant nos étés et Noël à Auch, que de souvenirs où l'on était insouciant, où vous nous faisiez peur à invoquer les esprits, à nous raconter des histoires notamment.

Mes cousins Charles, Clémence, Ines, Célia je ne vous oublie pas non plus et je souhaite que vous réussirez tous dans votre domaine et que l'on se retrouvera chaque année à profiter de moments ensemble.

A mes amis souillaguais, Micka, Romain, Kza, Mohcine, Réda, Nawel, Ismael, Greg, Souli, Bilal and co. Je n'oublie pas d'où je viens et je vous remercie de votre soutien, de me faire penser à autre chose que la médecine et tous les moments passés avec vous sont précieux, que ça continue ainsi.

Mika, une rencontre d'été nous a réuni et depuis je sais que je peux compter sur toi, un véritable ami et bientôt infirmier je te souhaite de réussir ! Oh La paix !

A Mon jéjé de la rondelle le Doc Gynéco, faudra pas qu'on se retrouve dans le même cabinet un jour ! quel bordel sinon ! ahaha

Je remercie aussi toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontré que se soit à Montauban, Purpan, Rangueil ou Muret, leur sympathie et leur dévouement pour les patients était remarquable.

Chlöé et Dagmar, ce stage en gériatrie j'ai apprécié car on aura quand même pas mal rigolé avec la belle bande de médecins que sont le Dr Goineau, Saby, Lie-Young-Tong notamment et les équipes paramédicales.

A notre team POSU que je remercie, ce stage aussi passionnant et éreintant soit-il et malgré notre chef imbu d'elle même et peu pédagogue (ça c'est fait), m'aura permis de vous connaître et d'apprécier travailler avec vous. J'espère qu'on va continuer à se voir, ne changez rien ! Olivier, Bastien, Simon, Victor, Isa, Sarah, Carole, Caroline, Aurélie, Léa, Cathy, Mathilde, Dagmar... A mes aux co-internes toulousains, Gauthier, Simon, Sarah, Loik, Zara, Sofian sympa de vous connaître et d'échanger avec vous..

Enfin, je garde le meilleur pour la fin avec toi mon chaton d'amour,

Qui me rend plus belle la vie depuis 3 ans et demi...

A ton aide précieuse pour cette thèse, ton soutien au quotidien, ta générosité, ton amour, ta patience cachée haha, je te remercie d'avoir été là à me supporter moi, mes cours, mes gardes, mon foot et mes programmes de sport... Vivement Cuba !

Je t'aime toi et Indécis, Junon, Jay-Z qui me rendent Chat !

Table des matières

Liste des tableaux.....	12
Liste des figures.....	12
Listes des abréviations.....	13
 I) INTRODUCTION.....	 14
 II) PHYSIOLOGIE DE LA GROSSESSE.....	 16
II.1 Modifications physiologiques.....	16
II.2 Modifications pharmacologiques.....	17
II.3 Rôle du placenta.....	18
II.4 Rôle du métabolisme fœtal.....	19
 III) GROSSESSE ET MEDICAMENTS.....	 21
III.1 Le risque tératogène : notions générales et données sur les IMV.....	21
III.2 Le risque fœtotoxique.....	26
 IV) SUICIDE ET GROSSESSE.....	 28
IV.1 Epidémiologie.....	28
IV.2 Facteurs de risque de TS durant la grossesse.....	30
IV.3 Les médicaments en cause lors des IMV.....	33
IV.3.1. Les IMV en général.....	33
IV.3.2. Les IMV pendant la grossesse.....	34

V) MATERIEL ET METHODE	35
V.1 Schéma de l'étude.....	35
V.2 Objectifs de l'étude.....	35
V.3 Recrutement des patientes.....	36
V.4 Critères d'inclusion.....	40
V.5 Critères d'exclusion.....	40
V.6 Données recueillies à partir des dossiers médicaux.....	40
V.7 Analyse statistique.....	41
 VI) RESULTATS	 42
VI.1 Population étudiée.....	42
VI.2 Conséquences materno-fœtales.....	44
<i>VI.2.1. Mort fœtale in utero</i>	45
VI.2.2. Interruption médicale de grossesse.....	46
<i>VI.2.3. Interruption volontaire de grossesse</i>	46
<i>VI.2.4. Menace d'accouchement prématuré et Prématurité</i>	46
<i>VI.2.5. Malformations</i>	47
<i>VI.2.6. Les complications néonatales</i>	47
<i>VI.2.7. Les complications maternelles générales</i>	48
VI.3 Caractéristiques des appels.....	49
VI.4 Analyse descriptive par famille de médicaments.....	50
<i>VI.4.1. Les anxiolytiques et hypnotiques</i>	50
<i>VI.4.2. Le paracétamol et les antalgiques de palier 2</i>	51
<i>VI.4.3. Les antidépresseurs</i>	52
<i>VI.4.4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	53
<i>VI.4.5. Les autres classes médicamenteuses</i>	54
VI.5 Orientation des patientes après leur IMV.....	57

VII) DISCUSSION.....	58
VIII) CONCLUSION.....	64
IX) BIBLIOGRAPHIE.....	66
X) ANNEXES.....	70
ANNEXE 1 : Essai de dénombrement des tentatives de suicide ayant fait l'objet d'un recours aux soins en France en 2002.....	70
ANNEXE 2 : Classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans les 18 344 intoxications volontaires déclarées aux CAP français en 2006.....	71
ANNEXE 3 : Médicaments les plus fréquemment impliqués dans les 18 344 intoxications volontaires déclarées aux CAP français en 2006.....	72
ANNEXE 4 : Les 50 médicaments les plus vendus en officine en 2010.....	73
ANNEXE 5 : Les risques au cours de la grossesse selon les médicaments.	74

Listes des Tableaux

Tab.I : Paramètres de transfert placentaire par diffusion passive

Tab.II : Recommandations par l'Ansm en cas d'exposition médicamenteuse pendant la grossesse

Tab.III : Classification du risque des médicaments au cours de la grossesse

Tab.IV : Principaux médicaments à risque tératogène

Tab.V : Principaux médicaments à risque foetotoxique

Tab.VI : Données cliniques recueillies lors de l'appel pour IMV

Tab.VII : Devenir des grossesses après les IMV

Tab.VIII : Retentissement clinique maternel des IMV

Tab.IX : Répartition des intervenants appelant au CAP et CRPV pour IMV chez les femmes enceintes de Midi-Pyrénées

Tab.X : Répartition des médicaments ingérés au cours des IMV

Tab.XI : Orientation des patientes à l'issue de leur IMV

Listes des Figures

Fig.1 : Présentation du recrutement sous forme de diagramme « flow chart »

Fig.2 : Répartition des IMV selon la classe d'âge des patientes

Fig.3 : Répartition des IMV au cours des différents trimestres des grossesses

Fig.4 : Répartition des médicaments pris lors d'IMV pendant la grossesse

Listes des abréviations

IMV = Intoxication médicamenteuse volontaire

TS = Tentative de suicide

CAP = Centre Antipoison

CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance

CRAT = Centre de Référence des Agents Tératogènes

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

IS = Idéations suicidaires

TP = Troubles Psychiatriques

IMG = Interruption médicale de Grossesse

GEU = Grossesse Extra-Utérine

IVG = Interruption Volontaire de Grossesse

SAF = Syndrome d'Alcoolisation Fœtale

MAP = Menace d'accouchement prématuré

MFIU = Mort Fœtale In Utéro

ISRS = Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA = Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ADT = Antidépresseurs Tricycliques

AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

ADO = Antidiabétique Oral

AVK = Anti Vitamine K

HTAP = Hypertension Artérielle Pulmonaire

ACR = Arrêt Cardio-Respiratoire

BZD = benzodiazépine

I) INTRODUCTION

Chaque année la France compte environ 11 000 morts par suicide dont 16 % occasionnés par la prise volontaire de médicaments. La mortalité par suicide dans la classe des 25-34 ans représente plus de 20 % des décès, deuxième cause après les accidents de la route. Les médicaments sont utilisés dans 80 à 90 % des tentatives de suicide (TS) ce qui pose un réel problème de santé publique¹.

La majorité des TS sont réalisées par des femmes². Les tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) chez les femmes enceintes sont peu étudiées et peu décrites mais posent plusieurs questions : Par exemple, on peut se demander si l'annonce diagnostique de grossesse joue un rôle précipitant sur le geste suicidaire, si l'IMV provoque un retentissement materno-fœtal et compromet la grossesse ou encore si la grossesse nécessite un suivi particulier.

Les données épidémiologiques concernant les intoxications aiguës chez la femme enceinte sont très limitées. Il s'agit d'évènements rares, dont la prévalence est mal évaluable. Peu de données étant disponibles, nous avons voulu étudier la mortalité des IMV pendant la grossesse.

Les suicides dans la population générale sont sous-déclarés (9,4 % de sous-déclaration estimés par l'Inserm³ en 2006) de même que les décès secondaires aux toxiques qui représenteraient environ 1 % selon les centres antipoison (CAP) mais seraient plus élevés en extrahospitalier car seulement 19 à 20 % des décès toxiques recensés par les légistes seraient notifiés au CAP⁴. Le risque suicidaire est encore méconnu et peu pris en considération dans la prise en charge préventive au cours de la grossesse et du post-

partum. Devant l'absence de publication, il nous a paru intéressant de décrire les conséquences sur les grossesses de ces IMV à l'échelle de notre région puis de les comparer aux données retrouvées dans la littérature.

En effet, lors d'intoxication pendant la grossesse le risque fœtal dépend de la période d'exposition et du type de médicament. Nous suggérons que la prise de médicament dont on connaît la toxicité durant la grossesse nous permet de mettre en place des mesures thérapeutiques spécifiques ainsi qu'une surveillance du fœtus plus rapprochée. Ceci aide à la décision de la poursuite de la grossesse en fonction des données toxiques connues chez l'animal et l'Homme et des effets malformatifs et toxiques sur l'enfant à naître.

En raison de leurs caractéristiques démographiques, les femmes enceintes représentent une population prédisposée aux IMV. En outre, certaines IMV sont pratiquées dans un but abortif⁵, il est intéressant de vérifier cette hypothèse et d'établir un certain nombre de caractéristiques liées aux suicides par IMV pendant la grossesse. Il est important de comparer aussi la prévalence des médicaments en cause lors d'IMV dans notre étude midi-pyrénéenne et les IMV en général en France où les médicaments les plus fréquemment en cause sont les psychotropes (benzodiazépine surtout en France) et le paracétamol^{6,7}.

Après avoir expliqué la physiologie de la grossesse associée à la prise de médicament et étudié les différents risques des médicaments durant la grossesse, je ferai l'état des lieux du suicide chez la femme enceinte et notamment par IMV. Puis, j'exposerai les résultats de mon étude midi-pyrénéenne qui décrit les caractéristiques de 64 grossesses exposées à une IMV.

II) PHYSIOLOGIE DE LA GROSSESSE

La grossesse constitue un état physiologique au cours duquel on peut distinguer deux grandes périodes de développement⁸ :

- **période embryonnaire** qui correspond aux trois premiers mois de grossesse (premier trimestre). Durant cette période, l'ébauche de tous les organes est mise en place.
- **période fœtale**, après le premier trimestre, au cours de laquelle l'embryon se développe et où les organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique.

II.1. Modifications physiologiques

D'autre part, la grossesse induit un certain nombre de modifications physiologiques chez la femme enceinte impliquant des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments ingérés. Parmi les modifications physiologiques notables retenons⁹ :

- **les modifications cardio-vasculaires** : augmentation du débit cardiaque et baisse des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires dès la 6^{ème} SA et retour à la normale en post-partum.
- **les modifications respiratoires** : l'hyperventilation secondaire à la sécrétion de progestérone apparaît dès le 1^{er} trimestre. Le risque de désaturation est d'autant plus précoce et profond que la grossesse augmente de 20% la consommation en O₂.
- **les modifications endocriniennes** : toutes les sécrétions endocrines sont stimulées pendant la grossesse. La progestérone et les prostaglandines E2 et I2 ont des effets vasodilatateurs sur la circulation utéroplacentaire

contribuant à l'augmentation du débit cardiaque. La circulation placentaire représente 17 % du débit sanguin maternel réalisant un véritable shunt.

- **Les modifications biologiques** : état d'hypercoagulation avec un risque thrombo-embolique multiplié par 5 pendant la grossesse et après l'accouchement mais aussi un risque hémorragique plus important par consommation rapide des facteurs de coagulation.

II.2. Modifications pharmacologiques

Aux modifications physiologiques s'ajoutent des modifications pharmacologiques :

- l'absorption des médicaments est modifiée dès le début de la grossesse tant par les nausées et vomissements que l'acidité gastrique augmentée⁹.
- la diminution de la motricité intestinale qui augmente surtout l'absorption des substances hydrophiles⁹.
- les concentrations maternelles d'albumine diminuent pendant la grossesse² (transport des médicaments et de l' α -1 glycoprotéine participant aux processus de réparation tissulaire, à la coagulation et aux réactions inflammatoires). Ceci est important pour les médicaments fortement liés à l'albumine, principalement éliminés par voie hépatique, dont la fraction libre plasmatique est augmentée¹⁰.
- le taux d'albumine fœtal augmente tout au long du développement pour devenir égal ou supérieur au taux maternel d'où l'accumulation fœtale des médicaments ayant une affinité supérieure aux protéines fœtales que maternelles¹⁰.

- augmentation du métabolisme de certains médicaments par la femme enceinte par le biais de l'activité enzymatique majorée (cytochrome P450, Uridine diphosphate glucuronosyltransférase et la N-acétyltransférase principalement) qui permet de réduire l'exposition fœtale¹⁰.
- la majorité des molécules est éliminée dans les urines (sous formes inchangées ou produits de dégradation). Dès le début de la grossesse, la filtration glomérulaire est augmentée de 80% par augmentation du débit sanguin rénal lui même induit par diminution de la résistance vasculaire rénale et augmentation du débit cardiaque. De plus, la filtration glomérulaire est augmentée par l'augmentation de la fraction libre plasmatique des substances au cours de la grossesse, sauf au cours des 3 dernières semaines le taux de filtration est ralenti nécessitant une adaptation posologique. Les autres voies d'élimination (hépatique, salivaire, cutanée) sont négligeables⁹.

II.3. Rôle du placenta

Le retentissement des médicaments pendant la grossesse dépend aussi du placenta, véritable plaque tournante et lieu d'échange indispensable materno-fœtal². La quantité de médicament qui traverse le placenta ne dépend pas que des caractères physicochimiques, mais aussi des paramètres pharmacocinétiques maternels et des facteurs placentaires qui varient en fonction du terme de la grossesse. Les médicaments peuvent être divisés en trois groupes en fonction du passage transplacentaire (limité, élevé et en excès). Ce degré de transfert gouverne le passage des médicaments de la mère au fœtus. Des options thérapeutiques et une évaluation des risques

toxiques peuvent découler de ces principes de pharmacocinétique¹¹
(Tableau I).

Caractéristiques moléculaires	
Poids moléculaire (PM)	Transfert si PM < 300 Da
Ionisation	Transfert si les molécules sont non ionisées
Lipophilie	Le transfert est d'autant plus important que les molécules sont lipophiles
Facteurs placentaires	
Surface	1,5 m ² à 3 mois de grossesse, la surface augmente avec le terme
Épaisseur du tissu	25 µm au début puis diminution à 3,5 µm proche du terme
Vascularisation	Augmente avec le terme (500 ml/min à terme)
Métabolisme	Plusieurs cytochromes sont actifs (CYP19A1, CYP2E1, CYP3A7) des enzymes de phase II (glutathion S transférase, etc.)
Facteurs maternels et foetaux	
Liaison protéique	L'α1-glycoprotéine foetale augmente avec le terme
pH sanguin	0,1 à 0,15 inférieur chez le fœtus/mère à terme
Vascularisation	La circulation maternofoetale augmente avec le terme
Métabolisme	Plusieurs cytochromes sont actifs (CYP3A7, CYP3A5, CYP3A4)

Tableau I : Paramètres de transfert placentaire par diffusion passive¹

II.4. Rôle du métabolisme fœtal

Le métabolisme fœtal est difficilement appréciable mais certains paramètres comme le pH fœtal a pu être exploré et il en ressort que le gradient materno-fœtal de fin de grossesse favorise l'accumulation des médicaments basiques du côté fœtal et inversement pour ceux acides⁹. Le métabolisme hépatique fœtal est faible en regard de celui de la femme enceinte malgré le fait qu'il soit formé à la fin du 1^{er} trimestre en raison d'une circulation fœtale privilégiant la circulation cérébrale et cardiaque au passage dans la veine ombilicale⁹ (diminuée de 30 à 70%). Ceci est notamment un facteur protecteur lors d'un surdosage au paracétamol susceptible d'entraîner une

¹ R. Serreau. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. EMC - Obstétrique 2011;1-9 [Article 5-020-A-70]

atteinte hépatique lésionnelle, retardée de plusieurs heures, pouvant engager le pronostic vital¹². En effet, lors de la grossesse, le paracétamol traverse le placenta et les concentrations plasmatiques fœtales et maternelles sont similaires. Les isoenzymes du cytochrome P450 à l'origine du métabolisme oxydatif du paracétamol sont présents dès la 18^{ème} semaine in utéro, cependant leur capacité enzymatique est alors insignifiante (moins de 10% de celle de l'adulte) et s'élève à moins de 20% à 23 SA¹². Il en résulte une production limitée de NABPQI (métabolite responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol) chez le fœtus d'où un risque moindre théorique¹².

Le risque fœtal ou néonatal est donc lié à plusieurs facteurs⁹:

- caractéristiques des médicaments (moléculaires, affinités protéiques et maturité des récepteurs tissulaires).
- facteurs placentaires (surface, épaisseur, vascularisation, métabolisme fonction du terme).
- facteurs maternels et fœtaux (vascularisation des organes fœtaux, capacité d'élimination hépato-rénal, affinités protéiques, pH sanguin).
- durée et période d'exposition du fœtus au médicament.

III) GROSSESSE ET MEDICAMENTS

La prise d'un médicament au cours de la grossesse est une situation malheureusement encore trop fréquente en France, qui reste supérieure aux autres pays d'Europe et dans le Monde.

Au cours de la grossesse, la fenêtre d'exposition correspond à la durée en semaines d'aménorrhées pendant laquelle le fœtus va être en contact avec le médicament. Trois périodes sont définies :

- ***de la conception au 13^e jour de la grossesse*** : période dite « *loi du tout ou rien* » ; si le médicament est toxique, la grossesse s'arrête. Si le médicament n'est pas toxique, la grossesse se poursuit. La femme enceinte est dans une période dite infra-clinique. Elle ne sait pas qu'elle est enceinte jusqu'au terme de 4 semaines d'aménorrhée (SA).
- ***du 13^e jour au 56^e jour post-conceptionnel*** : période dite de *tératogenèse* où le risque est maximal. L'embryon se développe, il est sensible aux médicaments qui ont un potentiel malformatif. Les malformations fœtales se produisent dans cette période.
- ***du 56^e jour à la fin de la grossesse*** : période dite de *fœtotoxicité* ; les structures fœtales sont en place, la maturation des organes (cerveau, rein, etc.) se poursuit. Les médicaments peuvent altérer la croissance du fœtus.

III.1. Le risque tératogène : notions générales et données sur les IMV

Les effets tératogènes se traduisent par la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement in-utero, liés aux expositions en début

de grossesse⁸ (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse). Les données expérimentales ont considérablement augmenté (meilleure connaissance du transfert placentaire des médicaments, compréhension des mécanismes de polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme) ainsi que les données in vivo chez l'animal¹¹. Les connaissances de la tératogénèse sont basées principalement sur les expérimentations animales, où l'on peut tester des doses élevées de médicaments sur de courtes périodes et les données cliniques d'observation relatives à des femmes exposées aux produits au cours de leur grossesse.

Ces données ont permis à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) d'établir plusieurs niveaux de conduites à tenir au cours de la grossesse en fonction des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du 1^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale⁸ (**tableau II**).

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué	Contre-indiqué
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Déconseillée	Déconseillée
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillée
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Tableau II : Recommandations par l'ANSM en cas d'exposition médicamenteuse pendant la grossesse

De même, une classification des risques des médicaments (**tableau III**) a pu être établi à partir des risques toxicologiques des classes thérapeutiques au niveau international¹¹.

A	Les données humaines sont robustes, il n'existe pas de risque tératogène connu à ce jour. On peut administrer le médicament sans risque au cours de la grossesse.
B	Les données animales ne mettent pas en évidence un risque tératogène, les données humaines sont partielles. Le médicament doit être administré au cours de la grossesse si nécessaire.
C	Les données animales sont contradictoires. Il existe un risque tératogène chez l'animal. Il n'y a pas de données chez l'homme. Une évaluation du bénéfice risque est primordiale avant l'administration du médicament au cours de la grossesse. Une surveillance obstétricopédiatrique est demandée.
D	Il existe des données foetotoxiques qui ont été rapportées chez l'homme. Il peut y avoir un bénéfice à prescrire un médicament chez une femme enceinte. Le risque est théoriquement attendu, la surveillance obstétricopédiatrique est obligatoire.
X	Le médicament est tératogène chez l'homme. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Tableau III : Classification du risque des médicaments au cours de la grossesse²

² R. Serreau. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. EMC - Obstétrique 2011;1-9 [Article 5-020-A-70]

Le nombre de médicaments tératogènes est faible parmi les 6 000 médicaments répertoriés dans le dictionnaire Vidal. Il existe moins de 10 classes médicamenteuses (**Tableau IV**) qui soient connues à ce jour pour être des tératogènes confirmés¹¹.

Medicaments	Risque teratogene
Thalidomide	Défaut des extrémités Malformations oculaires, des oreilles, viscérales et des membres
Distilbène	Effets cancérigènes à distance sur le vagin des filles exposées in utero Malformation du col et du corps de l'utérus Augmentation de la stérilité chez les jeunes exposés in utero, effet transgénérationnel
Anticoagulants oraux Phénytoïne Warfarine	Malformations cardiaques Anomalies osseuses (effondrement de l'ensellure nasale, fente labiale, épiphyses ponctuées) Risques hémorragiques
Antiépileptiques Acide valproïque Carbamazépine	Multiples malformations : - anomalies de fermeture du tube neural - dysmorphie faciale - anomalies cardiaques
Anticancéreux : action antifolique Méthotrexate	Malformations multiples craniofaciales, cardiaque, neurologiques, génito-urinaires, anomalies des doigts, retard de croissance intra-utérin
Iode marqué 125, 131 Lithium Estrogène et dérivés Progestatifs androgéniques	Destruction de la thyroïde foetale Malformations cardiaques congénitales Virilisation des foetus mâles Virilisation des foetus mâles, malformations cardiaques et urogénitales
Rétinoïdes Isotrétinoïde Acitrétine	Malformations multiples du système nerveux central et de l'oreille Malformations cardiovasculaires
Alcool	Dysmorphie craniofaciale Retard de croissance Microcéphalie Retard psychomoteur Malformations associées possibles

Tableau IV : Principaux médicaments à risque tératogènes³

³ Jacqz Aigrain E, Serreau R. Pharmacologie foeto-maternelle : risques des médicaments en cours de grossesse, traitements médicamenteux du foetus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-M-10, 2002 : 7p

La prévalence des malformations fœtales dans la population générale des femmes enceintes est d'environ 2 à 4%, moins de 5% étant liées à une cause médicamenteuse¹¹.

Une étude prospective, épidémiologique hongroise¹³ en 1997 avait évalué 178 enfants nés de mères ayant réalisé une IMV durant leur grossesse. Après avoir exclu 8 syndromes d'alcoolisation fœtaux, le taux de malformation était de 9 % et n'excédait pas significativement le taux de 6,1 % du groupe contrôle. Chez le sous-groupe de patientes ayant présenté une IMV entre la 3^{ème} et la 8^{ème} semaine de grossesse, il n'était pas retrouvé de malformation fœtale. Plusieurs autres études épidémiologiques de petites tailles ne montraient pas d'augmentation globale du risque de malformation après une IMV survenue au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse^{7,13,14}. Parmi les malformations rapportées, la date d'exposition au moment de l'IMV ne coïncidait que rarement avec la période à risque pour la malformation concernée¹⁴ et il n'existait pas de description de syndrome malformatif typique après une IMV à un tératogène connu¹⁴.

Il y a peu de cas décrit sur l'utilisation à forte dose de médicaments chez la femme enceinte ainsi l'IMV durant la grossesse est une opportunité d'étudier les effets tératogènes des médicaments habituellement prescrits chez l'Homme¹³. En pratique clinique, il s'agit d'évaluer si la prise d'un médicament et à fortiori à dose toxique, au cours du 1^{er} trimestre modifie ce risque de base et l'augmente de manière significative.

III.2. Le risque fœtotoxique

On distingue aussi les médicaments fœtotoxiques qui ne sont pas responsables de malformations fœtales mais d'anomalies de maturation des organes (anomalie de maturation histologique ou de fonction du cerveau, rein, squelette, coeur..) retentissant sur le fœtus ou l'enfant à naître^{8,11} (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse). Les principaux médicaments dont les effets sont connus pour retentir sur le fœtus sont résumés dans le **tableau V**. Le risque fœtotoxique est inhérent aux IMV survenant au-delà de 12 semaines d'aménorrhées¹⁴. A l'exception des psychotropes, de l'aspirine, et de l'ibuprofène, très peu de données bibliographiques portant sur des IMV existent pour les médicaments dont la fœtotoxicité est démontrée¹⁴.

Médicaments	Risques foetal et néonatal
Antidépresseurs (IRSS, tricycliques, imipraminiques) et neuroleptiques (halopéridol, phénotiazine, etc.)	Détresse respiratoire avec polypnée et acidose. Hyperexcitabilité et convulsions, distension abdominale et rétention urinaire. Perturbation du développement des acquisitions
Benzodiazépines	Intoxication avec syndrome respiratoire, hypotonie, trouble de succion Syndrome de sevrage avec hyperexcitabilité
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Atteinte rénale (oligoamnios, anurie) Atteinte cardiopulmonaire (fermeture du canal artériel)
Antivitamines K	Syndrome hémorragique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Atteinte rénale et osseuse (crâne)
Bêtabloquants	Bradycardie, hypotension, hypoglycémie
Iode et antithyroïdiens de synthèse	Hypothyroïdie, goitre
Morphiniques et analgésiques opiacés (codéine)	Syndrome de sevrage avec hyperexcitabilité, agitation, anomalies du cri, troubles digestifs Anomalies du comportement sexuel

Tableau V : Principaux médicaments foetotoxique⁴

Une des sources possibles référençant les risques de chaque classe médicamenteuse et des médicaments spécifiquement selon le terme de grossesse est en France le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) ou encore au Canada le MOTHER RISK (Teratogen information for health-care professionals and updates on Motherisk's continuing reproductive risk research). Les risques et données sur les principaux médicaments retrouvés dans notre étude sont résumés dans **l'annexe 5**.

⁴ R. Serreau. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. EMC - Obstétrique 2011;1-9 [Article 5-020-A-70]

IV) SUICIDE ET GROSSESSE

IV.1. Epidémiologie

La France fait partie des pays d'Europe où les taux de mortalité par suicide sont les plus élevés^{2,3}. Plus de 11 000 décès par suicide ont été enregistrés en France métropolitaine en 2011 et près de 200 000 personnes ont été accueillies aux urgences après une tentative de suicide². Les taux ont tendance à diminuer avec le temps (-10 % chez les hommes et -6 % chez les femmes entre 2000 et 2006) mais le suicide reste la 2^{ème} cause de mortalité prématurée évitable. On y observe de fortes disparités régionales avec une accentuation de la prévalence du suicide dans le nord-ouest de l'hexagone³. En France, le taux de mortalité par suicide augmente avec l'âge³ (près de 7 décès pour 100 000 personnes entre 15 et 24 ans, 33 décès pour 100 000 personnes après 75 ans). Mais, la part du suicide dans la mortalité générale est nettement plus élevée chez les adolescents et jeunes adultes. Le suicide représente une des premières causes de décès dans la population des 15 à 44 ans³.

Les caractéristiques des personnes ayant fait une tentative de suicide sont très différentes de celles des personnes décédées par suicide : les premières sont plus souvent des femmes et des personnes jeunes alors que les secondes sont plus souvent des hommes et des personnes âgées². Quel que soit l'âge considéré, l'auto-intoxication médicamenteuse est le mode opératoire de loin le plus fréquent pour les tentatives de suicide et concerne 82 % des TS hospitalisées (74 % des séjours masculins et 89 % des séjours féminins). Ce taux est plus élevé chez les adolescentes de 15 à 19 ans¹⁵ (taux

d'hospitalisation de 43 pour 10 000 TS). Les médicaments les plus utilisés sont les psychotropes^{2,4,7,14}. En France métropolitaine, le PMSI-MCO¹⁵ (Programme de médicalisation des systèmes d'information – Médecine, chirurgie et obstétrique) entre 2004 et 2011 a permis de comptabiliser 765 616 hospitalisations pour tentative de suicide (TS) en médecine et chirurgie concernant 556 708 personnes, soit environ 90 000 hospitalisations pour 70 000 personnes par an. En 2002, 195 000 tentatives de suicide ont été prises en charge par le système de soins français (**annexe 1**). L'enquête réalisée par la DRESS¹⁶ mettait en évidence que 83 % des TS annuelles passaient par les services d'Urgences dont 47 % étaient envoyées par des médecins. Seulement 6% étaient laissées au domicile. En moyenne, l'ANAES¹⁶ estimait à 24h la durée moyenne d'observation aux Urgences puis 24 % retournaient au domicile, 25 % étaient hospitalisées en psychiatrie et le reste dans des services de médecine.

Dernièrement, un rapport de l'INVS¹⁷ portant sur la mortalité maternelle faisait état de 62 suicides pendant la grossesse ou dans l'année ayant suivi l'accouchement, en France sur la période de 2007-2009. Il y avait eu seulement 4 suicides durant la grossesse dont le mode opératoire n'était pas connu et le reste dans l'année post-partum. Ils avaient considéré que s'ils avaient comptabilisé ces 62 décès dans la mortalité maternelle, le taux global de mortalité maternelle pour 2007-2009 serait passé de 9,6 à 12,8 pour 100 000 naissances et le suicide aurait représenté 20 % des morts maternelles.

De même en Australie, les trois dernières enquêtes (de 1994 à 2002) sur la mortalité maternelle montraient que les maladies mentales étaient devenues l'une des principales causes des décès maternels, notamment par

suicide¹⁸. Bien que l'éventualité d'un passage à l'acte suicidaire, abouti ou non, soit plus rare lors de la grossesse et du post-partum¹⁸, les suicides seraient la principale cause de décès maternels.

IV.2. Facteurs de risques de tentative de suicide pendant la grossesse

Une méta-analyse¹⁹ reprenant 46 articles internationaux depuis 1950 a essayé d'établir des facteurs de risque de tentative de suicide pendant la grossesse. Ils ont mis en évidence que malgré le taux peu élevé de tentatives de suicide et de suicide, les conséquences sur la mère et le fœtus pouvaient être dévastatrices. Ils ont mis en avant des points communs chez ces femmes à risque élevé de suicide pendant la grossesse : antécédents actuel ou passé de troubles psychiatriques, jeunes, sans emploi, célibataires ou isolées socialement, grossesses non désirées ou non planifiées, intoxication éthylique et/ou à diverses drogues, antécédents de violences physiques ou sexuelles. Ainsi, ils préconisaient aux autorités sanitaires et sociales des différents pays de s'appuyer sur ces facteurs de risques pour mettre en place des moyens de prévention et de surveillance de ces patientes à risques suicidaires élevés.

Ces caractéristiques sont retrouvées dans d'autres études :

Une étude paraguayenne²⁰ de 2010, ayant repris un registre de 6538 femmes en âge de procréer et représentatives de la population, avait étudié le risque de troubles mentaux et d'idéations suicidaires (IS) pendant la période périnatale. En conclusion, le risque de troubles psychiatriques (TP) durant la grossesse et en post-partum et le risque d'idéations suicidaires

durant la grossesse était augmenté significativement lors de grossesses non désirées. Par contre, le fait d'être enceinte ou d'être en post-partum n'augmentait pas le risque de troubles psychiatriques par rapport aux femmes non enceintes. Enfin, les femmes enceintes primipares ou célibataires ne désirant pas cette grossesse avaient un risque plus important de déclencher un trouble mental ou d'avoir des idées suicidaires, par rapport à celles non enceintes ou étant en post-partum (RR TP = 0,54 vs 0,21 et RR IS = 0,15 vs 0,02).

Les grossesses non désirées était la principale cause de tentative de suicide chez 19 patientes d'une étude polonaise⁵ menée entre 2001 et 2004 dont la moyenne d'âge était de 22 ans. En effet, ce motif était retrouvé chez 9 d'entre elles soit 47,4 %. Elles étaient primipares pour 63,2 % d'entre elles.

Une étude prospective hongroise²¹, menée à l'hôpital de Budapest, a étudié 569 cas d'IMV chez des femmes enceintes entre 1985 et 1993. Le résultat principal montrait un pic de TS au 1^{er} mois de grossesse et la majorité aboutissait à la perte précoce de la grossesse. 61 % des IMV étaient réalisées avant le 3^{ème} mois de grossesse. L'autre constatation était la diminution du risque de TS au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse. On recensait seulement 2 décès (0,35 %) parmi elles.

Une étude rétrospective turque²² entre 2006 et 2010 portant sur des intoxications chez 88 femmes enceintes a mis en évidence que 75,4 % étaient dues à des médicaments. 77 % étaient volontaires. 74 % des patientes avaient entre 21 et 34 ans. Comme l'étude hongroise, une relation statistiquement significative ($p < 0,015$) était retrouvée concernant une prévalence plus élevée d'intoxication durant le 1^{er} trimestre de grossesse.

Une étude bulgare²³ a étudié 224 cas d'intoxication chez la femme enceinte. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 25-35 ans et les intoxications médicamenteuses étaient les plus fréquentes (75,8 % de tout types d'intoxications). Sur 14 femmes suivies jusqu'à la fin de grossesse, 2 enfants étaient porteurs de malformations (taux de 14,3 %).

Une méta-analyse américaine²⁴ incluant 28 études internationales entre 1980 et 2004 estimait la prévalence des épisodes dépressifs majeurs entre 1 et 5,6 % pour les différents trimestres de grossesse et l'année post-partum. Il ne pouvait pas tirer de conclusion concernant la comparaison avec les femmes non enceintes.

Selon les données épidémiologiques de l'inserm², parmi les 10 700 décès annuels par suicide en France sur la période 2000 à 2010, un trouble psychique associé au décès était présent chez 49,2 % des femmes. Les troubles psychiques associés aux suicides étaient en très grande majorité des troubles de l'humeur (32,7 %) et avec une fréquence moindre : les conduites addictives – principalement l'alcoolisme – (5,4 %), les troubles anxieux (2,9 %) et les troubles psychotiques (2,4 %). En comparaison, des troubles mentaux étaient notifiés pour 9,6 % des décès autres que par suicide. Après ajustement sur le sexe et l'âge, le risque qu'au moins un trouble mental soit cité comme diagnostic associé au décès était quatre fois plus élevé lorsqu'il s'agissait d'un suicide (RR = 4,0). Ce risque relatif était de 3,5 pour les troubles psychotiques et s'élevait à plus de 20 pour les troubles anxieux et à 38 pour les troubles de l'humeur.

IV.3. Les médicaments en cause dans les IMV

IV.3.1. Les IMV en général

Les centres antipoison et de toxicovigilance⁶ (CAPTV) de France, ont recensé en 2006, 18 344 cas d'intoxications volontaires dont 65,8 % d'expositions à des produits médicamenteux dont 92,6 % lors de conduite suicidaire. Très souvent plusieurs médicaments étaient impliqués dans une même intoxication. Les classes les plus incriminées se répartissaient de façon décroissante (**annexe 2**) : psycholeptiques (anxiolytiques, hypnotiques, sédatifs et antipsychotiques) 45,8 %, analgésiques 13,4 % puis les psychoanaleptiques (antidépresseurs, psychostimulants notamment) 11,7 %. Le médicament le plus fréquemment impliqué dans les intoxications volontaires était cependant le paracétamol (**annexe 3**), car il est présent dans presque tous les foyers : en 2010, les 3 médicaments les plus vendus en officine²⁵ contenaient du paracétamol. Les autres agents fréquemment impliqués étaient des anxiolytiques (bromazépam et alprazolam) et un hypnotique (zolpidem), eux ne faisant pas partie de la liste des 50 médicaments les plus vendus en officine, publiée par l'Afssaps²⁵ (**annexe 4**). Les médicaments ont une place particulière dans le geste suicidaire²⁶ : 70 à 80 % des suicidants utilisent ceux qui leur ont été prescrits notamment par les médecins généralistes dans le cadre de symptomatologie dépressive²⁷ (le plus souvent des psychotropes). En effet, la France est un des pays les plus consommateurs de médicaments au monde et se situe à la 1^{ère} place pour la classe des médicaments psychotropes. L'écart avec les autres pays est surtout marqué pour les anxiolytiques et hypnotiques et reste moindre pour les antidépresseurs.

La majorité des IMV sont bénignes car les doses ne sont pas toxiques la plus part du temps (60 %) et les plus graves sont dues à des co-intoxications aux benzodiazépines hypnotiques et antidépresseurs notamment. Le profil des différentes classes pharmacologiques incriminées dans les IMV examinées aux urgences ne s'est pas modifié au cours des dernières années. Cependant, au sein de ces classes, il existe des modifications qui demandent de réactualiser les connaissances en toxicologie des médecins urgentistes²⁷.

IV.3.2. Les IMV pendant la grossesse

Pour les intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) durant la grossesse, les psychotropes sont les médicaments les plus souvent utilisés^{5,7,28} dans les quelques études internationales retrouvées avec des taux variant de 36,8 à 72 % et il s'agit souvent de poly-intoxications^{7,22} (31 à 42 % des cas). La classe des antalgiques arrive en seconde position ou en tête par exemple dans l'étude turque²².

V) MATERIELS ET METHODES

V.1. Schéma de l'étude

Cette étude, de type observationnelle, descriptive et multicentrique, porte sur l'évaluation du retentissement materno-fœtal d'une intoxication médicamenteuse volontaire durant la grossesse.

L'étude a été réalisée de façon rétrospective avec récupération et analyse des données à partir des informations collectées au centre antipoison (CAP) de Toulouse, au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse et des dossiers médicaux informatiques et papiers du centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse.

Cette étude a été conduite en collaboration avec le CAP de Toulouse (Dr Laurie Cordier, Dr Nicolas Franchitto), le centre de pharmacovigilance (Dr Christine Damase-Michel et ses collaboratrices) et l'administrateur responsable du codage ORBIS (logiciel informatique), Mr Dominique Petiot, du CHU de Toulouse. Elle n'a pas eu besoin de l'accord du comité d'éthique.

V.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de décrire l'incidence des IMV chez les femmes enceintes et la mortalité materno-fœtale globale puis spécifiquement selon le médicament en cause, lors d'une IMV durant la grossesse.

Les objectifs secondaires sont :

- étudier la prévalence des médicaments en cause.

- décrire les caractéristiques des femmes enceintes réalisant une IMV en Midi-pyrénées : âge, antécédents psychiatriques et de tentative de suicide, addictions.
- décrire les effets observés sur la mère et le fœtus, des médicaments en fonction du stade de grossesse.
- décrire le devenir des grossesses (accouchement à terme, malformation, prématurité, interruption volontaire ou médicale de grossesse, mort fœtale in utéro).
- décrire la prise en charge d'une IMV chez la femme enceinte : de l'appel au centre de toxicologie à la prise en charge hospitalière.

V.3. Recrutement des patientes

Le recrutement a été réalisé en 3 étapes, il est résumé dans la **Figure 1**, sous forme de diagramme « Flow Chart ». Les dossiers du CAP, CPV et CHU ont été analysés séparément puis j'ai recoupé les informations pour certaines patientes à l'aide des noms, dates de naissance, médicaments et dates d'IMV notamment.

Initialement, le centre antipoison par le biais du Docteur Laurie Cordier et avec l'aval du Docteur Nicolas Franchitto a réalisé une recherche dans leurs fichiers concernant les appels reçus en Midi-Pyrénées pour suspicion d'IMV chez des femmes enceintes sur la période de 2000 à 2014. Ils m'ont transmis 36 dossiers que j'ai analysé et j'ai retenu 31 dossiers en raison de biais d'inclusion sur 5 cas. En effet, 2 appels au CAP après analyse s'avéraient être des appels pour intoxication médicamenteuse involontaire, un appel était pour une femme ayant réalisée une IMV après une IVG puis les 2 autres dossiers omettaient le stade de grossesse et l'âge de la patiente qui était

incohérent avec la possibilité d'être enceinte ou était simplement non renseigné.

Secondairement, je me suis rendu au centre de pharmacovigilance et avec l'aide d'une collaboratrice du Docteur Christine Damase-Michel, j'ai pu accéder aux dossiers informatiques et papiers. Elle m'avait préparé une liste de patientes avec comme moteur de recherche IMV et Grossesse sur la période de 2000 à 2014. La liste initiale comportait 35 patientes et après exclusion des dossiers présentant des biais d'inclusion, il me restait 27 patientes à inclure dans mon étude. Tout comme le CAP, j'avais exclu 3 dossiers d'IMV qui en réalité étaient des questions de médecins appelant pour des traitements chroniques ou instaurés durant la grossesse. D'autre part, 3 appels provenaient d'une autre région autre que Midi-pyrénées et 1 appel intéressait une IMV après accouchement. Enfin, 1 appel concernait une femme dont l'IMV était incertaine et dont la durée de prise des médicaments était vague (quelques jours à mois).

Enfin, les fichiers ORBIS du CHU des patientes ayant réalisé une IMV durant leur grossesse étaient analysés après transmission par Dominique Petiot, d'une liste de patientes incluses avec comme moteur de recherche IMV et Grossesse sur la période de 2004 à 2014. Cette liste comportait 76 patientes potentiellement admissibles à l'étude. Je reprenais donc un par un le listing et j'effectuais ma recherche à partir des noms et prénoms et/ou dates de naissance sur le logiciel ORBIS puis sur demande des dossiers dont les données étaient manquantes informatiquement. Le principal problème fut l'absence de données lors du passage aux Urgences pour IMV. Le codage ORBIS mentionnait leur passage aux Urgences mais l'accès y était impossible par ce logiciel car ce n'était pas celui utilisé aux Urgences dont le passage aux dossiers informatiques était récent (2012). Je savais donc qu'elles

étaient passées aux Urgences pour IMV et qu'elles étaient à priori enceintes à ce moment là mais le complément d'informations m'était renseigné seulement si elles avaient été hospitalisées dans d'autres services (réanimation, gynécologie-obstétrique, psychiatrie..) où le motif d'entrée, les médicaments en cause ainsi que le terme de grossesse étaient mentionnés parfois. Au total, 19 dossiers avaient pu servir à l'étude soit 25 % seulement du listing en raison du manque de données dans les dossiers principalement. J'excluais 7 patientes dont était renseigné seulement le passage aux Urgences sans information supplémentaire, 42 patientes dont l'IMV n'était pas mentionnée sur le dossier papier et informatique ainsi que 8 dossiers pour lesquels je n'avais pu avoir accès.

Parmi les 19 dossiers, 8 dossiers de patientes avaient été trouvés exclusivement à partir du listing du CHU (non référencés au CAP ou CPV). Mais ces recherches m'avaient permis de compléter les informations de patientes déjà référencées à partir du recueil du CAP ou du CRPV. En effet, j'ai pu recouper les informations de 7 dossiers de patientes référencés aussi dans le listing du CRPV et 2 dossiers du CAP. Enfin, un dossier de patiente était commun au CAP, CHU et CPV puis un autre au CHU et CPV.

En conclusion, après recoupage des données du CAP, CRPV et CHU de Toulouse, 64 dossiers ont été retenus pour l'étude.

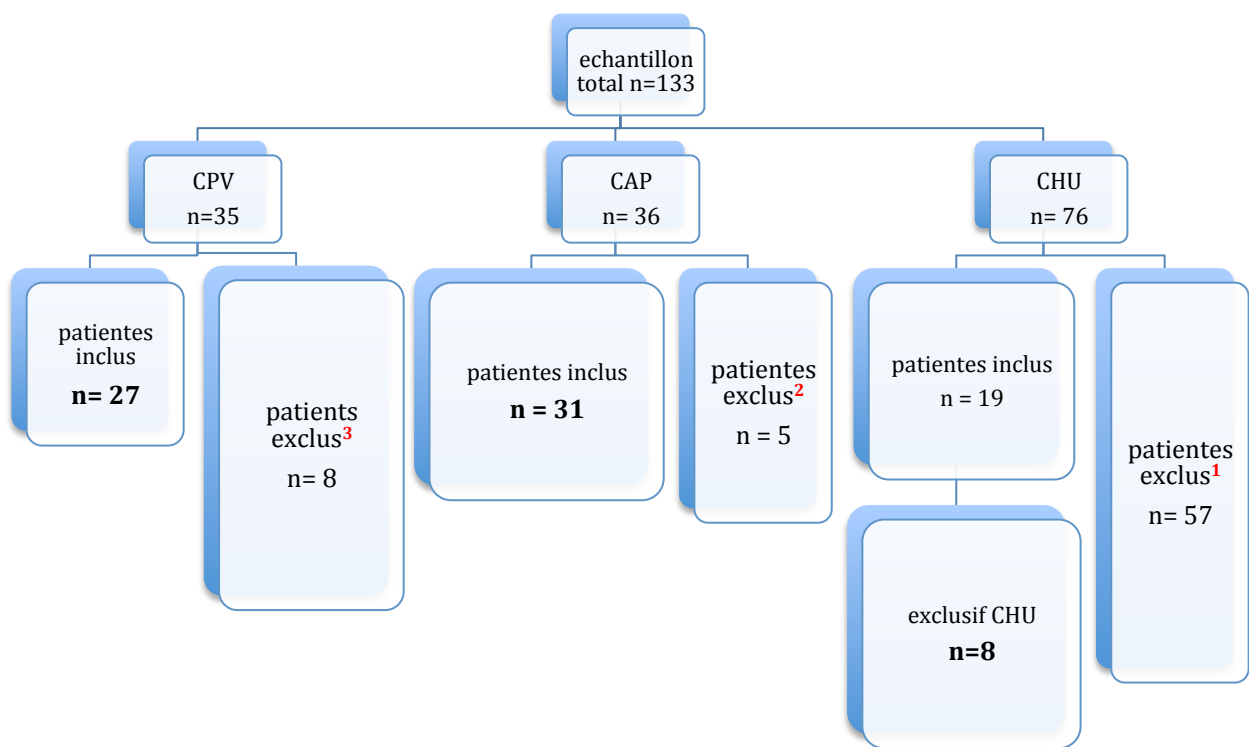


Figure 1 : Présentation du recrutement sous forme de diagramme « flow chart »

1) 57 dossiers exclus selon critères d'exclusions :

- 42 exclus pour critères d'exclusions (médicaments ingérés non connus et données non accessible via le logiciel ORBIS, IMV non renseignées sur les dossiers papiers)
- 7 dossiers avec seulement passage aux Urgences pour IMV renseignés sur le listing transmis par Dominique Petiot mais données non retrouvés informatiquement ou sur dossiers papiers.
- 8 dossiers avec absence d'accès aux données informatiquement ou papiers car dossiers non accessibles ou retrouvés.

2) 5 dossiers exclus selon critères d'exclusions :

- 2 intoxications involontaires
- 1 patientes ayant fait 1 IMV dans les suites d'une IVG
- 2 dossiers avec absence de renseignement concernant l'âge gestationnel et grossesse incertaine

3) 8 patientes exclus selon critères d'exclusions :

- 3 dossiers avec absence d'IMV
- 3 appels pour patientes en dehors de Midi-Pyrénées
- 1 dossier d'IMV post-accouchement
- 1 dossier pour IMV incertaine

V.4. Critères d'inclusion

Etaient éligibles toutes femmes enceintes ayant réalisées une IMV sur la période de 2000 à 2014, déclarées au centre de pharmacovigilance régionale de Toulouse et/ou centre antipoison de Toulouse et/ou référencées dans le logiciel ORBIS et dossiers papiers du CHU de Toulouse.

V.5. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Toxique(s) ingéré(s) non connu
- Terme de grossesse non connu
- Lieu d'appel au CAP ou CRPV en dehors de Midi-Pyrénées
- Intoxication involontaire ou incertaine
- IMV en dehors de la grossesse (pré-conceptionnelle, post-accouchement, post-IVG..)

V.6. Données recueillies à partir des dossiers médicaux

Plusieurs données des dossiers médicaux ont été extraites. Le lieu ainsi que le statut de la personne appelant le CAP ou le CRPV étaient enregistrés.

Sur le plan somatique, l'âge des patientes ainsi que les symptômes initiaux rapportés lors de l'appel et de l'évolution de l'exposition au toxique étaient notés. Les médicaments supposés ingérés étaient enregistrés selon leur classe médicamenteuse. Il était mentionné s'il y avait eu une co-intoxication médicamenteuse et/ou alcoolique. Il était également répertorié le type de prise en charge thérapeutique, le lieu et temps de prise en charge initiale et secondaire à l'IMV.

Sur le plan obstétrical, la gestité et parité étaient recherchées. De plus, le terme de grossesse lors de l'exposition au toxique était référencé ainsi que le retentissement sur le fœtus : prématurité, menace d'accouchement prématuré (MAP), malformation, mort fœtal in utero (MFIU). De même, le devenir de la grossesse était mentionné autant que possible : accouchement à terme, césarienne, interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG).

Concernant les données psychiatriques, j'avais recueilli : la présence d'antécédent de tentative de suicide (TS), la consommation éventuelle de toxique (tabac, alcool, drogues), les traitements en cours à visée psychiatrique, les motivations de la TS médicamenteuse lorsque c'était connu.

L'ensemble de ces données a été colligé dans un fichier Microsoft excel 2011.

V.7. Analyse statistique

J'ai réalisé un tableau excel après avoir collecté les données. Puis, dans un second temps, j'ai analysé ces données pour effectuer les médianes, moyennes, tableaux, graphiques et figures. Nous n'avons pas eu besoin de l'aide du méthodologiste en raison du caractère observationnel de l'étude.

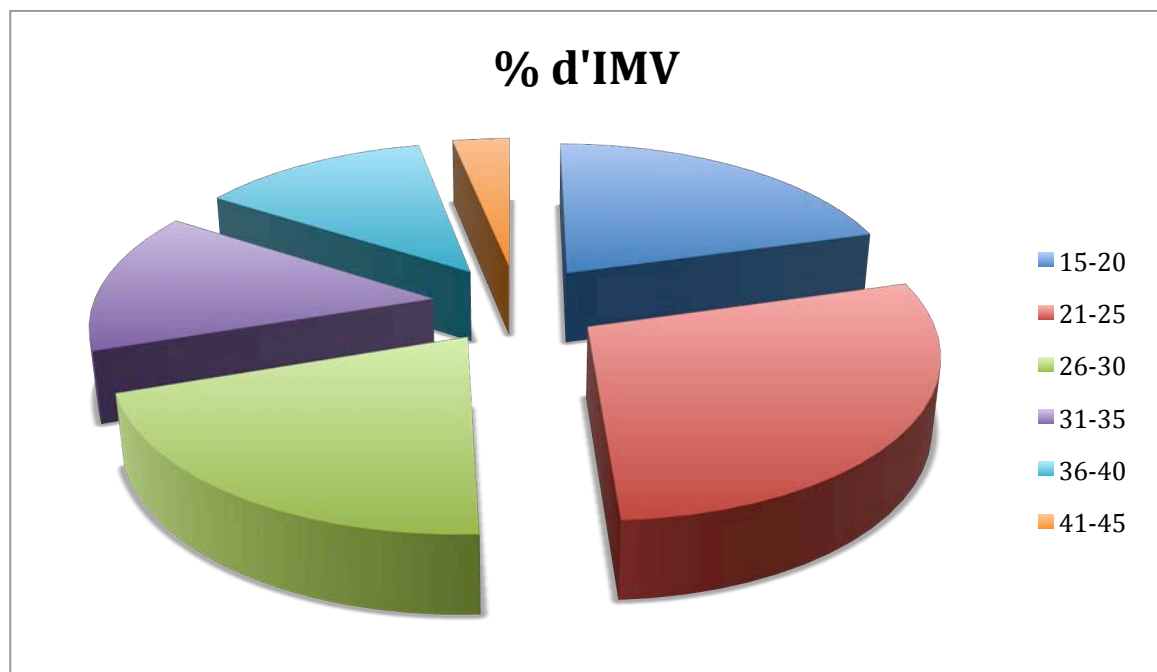
VI) RESULTATS

VI.1. Population étudiée

L'analyse initialement portait sur 133 dossiers en regroupant les données des 3 sources exploitables du CAP, CRPV et du CHU de Toulouse. Au final, 64 dossiers furent retenus et les données importantes pour l'étude furent colligées et analysées.

L'âge médian des femmes réalisant une IMV durant la grossesse était de 27 ans (16 ; 41). La classe d'âge des femmes enceintes les plus exposées était celle entre 21 et 25 ans (28,6 %). 69,8 % des femmes concernées par des IMV dans notre étude avaient entre 15 et 30 ans (**Fig.1**)

Figure 2 : Répartition des IMV selon la classe d'âge



Concernant les antécédents psychiatriques des patientes, nous avons pu être renseigné pour 37 des patientes soit 57,8 % de l'étude. Parmi elles, 40,1

% présentaient des troubles psychiatriques connus (**tableau VI**). Nous avons pu recenser 4 patientes (10,8 %) aux antécédents de TS. D'un point de vue toxicologique, 6 patientes (16,2 %) avaient un tabagisme actif, 4 cas d'alcoolisme chronique (10,8 %) étaient documentés ainsi que 2 cas d'addictions aux benzodiazépines (5,4 %) en cours de sevrage. Plusieurs patientes présentaient des poly-intoxications.

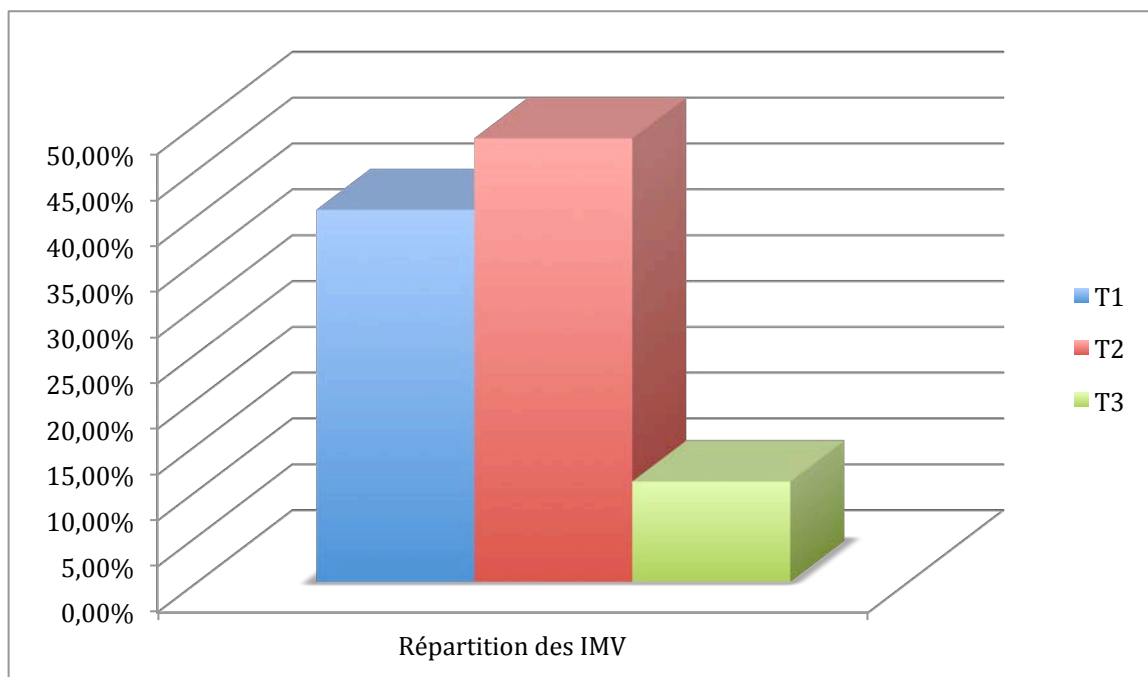
Tableau VI : Données cliniques recueillies lors de l'appel pour IMV.

Antécédent psychiatrique	15 (23,4)
Trouble psychiatrique non déterminé	3
Trouble de personnalité	3
Dépression	5
Anorexie mentale	1
Trouble bipolaire	3
Données manquantes	27 (42,2)
Absence d'antécédent psychiatrique	22 (34,4)

n=64 ; Les données sont exprimées en n (%)

89 % des IMV étaient réalisées au cours des 2 premiers trimestres dont presque la moitié au second trimestre (48,4 %) (**Figure 3**). L'âge médian des patientes s'intoxiquant au 1^{er} et 3^{ème} trimestre était de 22 ans et 23 ans respectivement alors qu'au second trimestre, il était de 29,5 ans.

Figure 3 : Répartition des IMV au cours des grossesses.



VI.2. Conséquences materno-fœtales

Le devenir des grossesses a pu être documenté chez 30 patientes ou du moins présumé (46,9%) : 13 grossesses menées à terme avec accouchement par césarienne ou voie basse (AVB), 2 naissances prématurées, 1 IMG pour syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), 2 MFIU, 5 IVG et 5 souhaitées de l'être, 1 grossesse extra-utérine (GEU) et 1 mort materno-fœtale (**tableau VII**).

Tableau VII : Devenir des grossesses après IMV

Devenir des grossesses	<i>Effectifs</i>
Evolution de la grossesse connue	30 (46,9)
IVG réalisée	5
IVG souhaitée	5
Accouchement à terme	13
Naissance prématurée	2
Mort maternelle et fœtale	1
MFIU	2
IMG	1
GEU	1
Données manquantes	34 (53,1)

n=64 ; les données sont exprimées en %

VI.2.1. Mort fœtal in utéro

Parmi les MFIU ayant nécessité un déclenchement, il y avait 2 raisons différentes : il avait été constaté la MFIU au cours de la 31^{ème} SA chez une patiente qui avait ingéré une dose inconnue d'antidépresseur tricyclique (amytropyline) et benzodiazépine (bromazépam) au 1^{er} trimestre mais surtout souffrait d'alcoolisme chronique ayant déjà entraîné une MFIU lors d'une grossesse précédente en raison de vasculopathie et foetopathie alcoolique. L'autre patiente, âgée de 23 ans avait pris dans un but fœticide du préviscan et diamicron appartenant à un membre de sa famille de façon sub-aigue au cours du 2nd trimestre entraînant des perturbations de l'hémostase importantes chez elle ainsi qu'une MFIU constatée à la 29^{ème} SA nécessitant une interruption de la grossesse. Une patiente était décédée suite à son ingestion massive d'Ixprim et d'acide tiaprofénique (surgam).

VI.2.2. Interruption médicale de grossesse

Une patiente avait subi une IMG à 27 SA pour SAF fortement suspecté. En effet, à la suite d'une IMV au 2nd trimestre à base de drogues (cannabis, cocaïne), alcool et benzodiazépines, et devant les antécédents d'alcoolisme et troubles psychiatriques, les médecins avaient réalisé une échographie qui avait mis en évidence une dysmorphie faciale, ceci motivant une réunion pluri-disciplinaire et entraînant la décision d'une IMG.

VI.2.3. Interruption volontaire de grossesse

On constatait une surreprésentation d'IVG parmi les grossesses dont les issues étaient connues car un tiers de celles-ci n'avaient pas été poursuivies en raison d'une volonté maternelle d'interrompre la grossesse (**tableau VII**). Sur les 26 IMV effectuées durant le 1^{er} trimestre, 12 étaient documentées et seulement 2 grossesses avaient été à terme. En effet, Il y avait eu 8 IVG réalisées ou souhaitées, 1 mort materno-fœtale et 1 GEU.

VI.2.4. Menace d'accouchement prématuré et prématurité

Parmi les 15 grossesses poursuivies, on recensait 3 menaces d'accouchement prématuré (MAP) : la 1^{ère} grossesse s'était compliquée d'une naissance prématurée à 24 SA, la 2^{ème} grossesse avait été à terme et l'issue de la 3^{ème} grossesse n'avait pu être retrouvée. 15 enfants étaient vivants à la naissance.

Le taux de prématurité était de 13,3 % (2 cas). Un nouveau né avait dû être admis en réanimation car il était en détresse respiratoire secondaire à l'ingestion de plusieurs médicaments dont 20 gélules d'acide niflumique par

sa mère ayant entraîné une fermeture prématurée du canal artériel et une HTAP néonatale d'évolution favorable mais obligeant au préalable à une césarienne en Urgence à 33 SA. L'autre cas de prématurité était secondaire à une prise de 50 cp de Mépronizine (phénothiazine aux propriétés anxiolytiques et anti-histaminiques, utilisé habituellement à but hypnotique) au 2nd trimestre. La grossesse s'était compliquée d'une menace d'accouchement prématurée puis d'une naissance à 24 SA d'un nouveau-né en bonne santé. L'échographie fœtale secondaire à l'IMV avait été rassurante.

VI.2.5. Malformation

Il n'y avait pas de malformation signalée parmi les grossesses abouties. Par contre, 2 cas de SAF avait été trouvés avec comme conséquences : une IMG et une MFIU. De plus, la MFIU secondaire à l'exposition aux anticoagulants aurait pu être documentée d'une échographie fœtale à la recherche d'un syndrome malformatif. L'absence de malformation pouvait s'expliquer par le fait que seulement 2 cas d'IMV sur les 15 grossesses abouties, avaient été réalisées durant le 1^{er} trimestre correspondant à l'organogénèse. Une patiente avait ingéré 22 comprimés de Tercian (cyamémazine) et la 2^{ème} patiente avait pris une quantité inconnue de Doliprane (paracétamol) et Diantalvic associée à la prise journalière de Largactil (chlorpromazine) et Séropram (citalopram), sans effet malformatif sur le fœtus.

VI.2.6. Les complications néonatales

Les complications néonatales étaient documentées chez 20 patientes et le taux de fœtotoxicité attribué à l'exposition à l'IMV était de 15 % (3 cas). Effectivement, un enfant était né avec une HTAP et une fermeture prématurée du canal artériel secondairement à la prise d'AINS à forte dose

associée à des antibiotiques au 3^{ème} trimestre de grossesse. Devant la souffrance fœtale et le risque connu des AINS, il avait été décidé une césarienne déclenchée à 33 semaines d'aménorrhées. Un autre enfant avait souffert temporairement d'un syndrome sérotoninergique secondaire à l'exposition aiguë de sa mère à du Séroplex (escitalopram) et Myolastan (thicolchicoside) au 3^{ème} trimestre. Enfin, un cas de retard de croissance in utero associé à un oligoamnios avait été constaté au cours d'une grossesse qui avait été marqué par une IMV par 22 comprimés de Tercian au cours du 1^{er} trimestre chez une patiente en cours de sevrage de benzodiazépine et sous traitement chronique par Lexomil et Largactil.

VI.2.7. Les complications maternelles générales (tableau VIII)

Dans notre étude en comptant les symptômes connus suite aux IMV, il y avait eu seulement 23 % d'intoxications graves dont le cas d'une patiente (2,5 %) avec un pronostic vital engagé qui s'était conclu par le décès de la patiente. Elle avait été déclarée en mort encéphalique après 5 jours de coma et l'embryon était mort in utero à 20 SA. Toutefois, son geste suicidaire avait eu lieu au cours du 1^{er} trimestre empêchant tout sauvetage fœtal. Parmi les 8 patientes avec des symptômes sévères (20,5 %), toutes avaient récupéré sans séquelle de leurs intoxications.

Tableau VIII : Retentissement clinique maternel des IMV

Etat clinique	Nombre (n)
Non connues	25
Pronostic vital engagé	1
Symptômes sévères*	8
Symptômes légers	12
asymptomatique	18

*Symptômes sévères : trouble de conscience sévère (glasgow < 8), trouble hémodynamique, respiratoire avec transfert nécessaire en réanimation ou nécessité d'utilisation d'antidote.

VI.3. Caractéristiques des appels (tableau IX)

L'analyse des appels au centre antipoison et au centre de pharmacovigilance montrait que les urgentistes étaient les médecins en première ligne pour gérer les intoxications médicamenteuses volontaires chez la femme enceinte. En effet, 35,5% des appels provenaient des urgentistes puis 21 % des gynécologues. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'IMV est une urgence plus ou moins vitale et le lieu le plus approprié pour la prise en charge initiale et la surveillance est le service des Urgences puis dans un service de gynécologie-obstétrique.

Tableau IX : Répartition des intervenants appelant au CAP et CRPV pour IMV chez les femmes enceintes de midi-pyrénées

<i>Lieu d'appel</i>	<i>Nombre d'appel n (%)</i>
urgentistes	20 (33,9)
Gynéco-obstétriciens	12 (20,3)
Réanimateurs	2 (3,4)
Paramédicaux	3 (5,1)
Médecin généralistes	5 (8,5)
Médecins du CAP	4 (6,8)
Spécialistes divers	4 (6,8)
psychiatres	3 (5,1)
Non précisé	6 (10,2)

n = 59 (5 cas non référencé au CAP/CRPV), les données sont exprimées en n (%)

VI.4. Analyse descriptive par famille de médicaments

VI.4.1. Les anxiolytiques et hypnotiques

Les médicaments les plus incriminés au cours de notre étude étaient les benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques apparentés (35,8 % de l'ensemble des médicaments retrouvés, cf **Tableau X**). En effet, il était retrouvé 8 benzodiazépines différentes, 5 anxiolytiques apparentés aux benzodiazépines. La prise d'au moins 2 anxiolytiques différents fut constatée chez 6 patientes. Sur les 64 patientes, on retrouvait 30 patientes ayant pris au moins un anxiolytique ou benzodiazépine, soit presque la moitié (46,9 %). Les expositions volontaires aux benzodiazépines et apparentées n'avaient eu à priori aucune conséquence sur l'enfant à naître lorsque nous avons eu connaissance de l'issue de la grossesse. De plus, les conséquences sur la

mère étaient peu importantes et la prise en charge était étiologique (utilisation du Flumazénil comme antidote) et/ou symptomatique (utilisation du charbon, lavage gastrique) avec une surveillance souvent hospitalière puis une sortie rapide (le jour même ou lendemain en général) en fonction de la symptomatologie et de la prise en charge psychiatrique et obstétrique. Les 2 dossiers avec syndrome d'alcoolisation fœtale où l'on retrouvait notamment la prise aiguë de benzodiazépine au 1^{er} trimestre et qui s'était terminé par une IMG et une MFIU était fort probablement la cause de l'alcoolisme chronique et aiguë répétée.

VI.4.2. Le paracétamol et les antalgiques de palier 2

Les antalgiques arrivaient en seconde position des médicaments retrouvés dans les IMV de notre étude (**tableau X**). Le paracétamol était le médicament le plus retrouvé car en effet, 16 patientes (25 %) avaient tenté de se suicider avec du paracétamol seul (13 cas) ou avec des antalgiques de palier II contenant du paracétamol. On recensait 1 cas mortel materno-fœtal chez une femme ayant prit 70 comprimés d'Ixprim (22 g de paracétamol), 15 comprimés d'acide tiaprofénique (Surgam) et 20 comprimés de phloroglucinol (Spasfon), au 1^{er} trimestre occasionnant une mort encéphalique après une crise épileptique et un arrêt cardio-respiratoire à l'arrivée du Smur et 5 jours de coma en réanimation. Les autres cas d'exposition au paracétamol n'étaient pas graves et la prise en charge avait été essentiellement symptomatique avec réalisation d'un bilan aux urgences accompagné d'une surveillance de courte durée notamment pour une patiente qui avait reçu l'antidote (la N-Acétylcystéine) en raison de la dose toxique supposée ingérée de paracétamol.

Les conséquences du Paracétamol seul, sur la grossesse étaient nulles :

- 1 accouchement à terme après exposition au paracétamol au 3^{ème} trimestre sans dose connue ingérée.
- 1 autre accouchement à terme avec exposition maternelle au 2nd trimestre ayant reçu du charbon et l'antidote malgré la paracétamolémie inférieure à la dose toxique réalisée après la mise en route du traitement
- 1 accouchement à terme après exposition à 34 SA, au paracétamol dont la dose ingérée était inconnue. La grossesse s'était compliquée d'une MAP et d'un hématome rétroplacentaire restait stable, dont l'imputabilité du paracétamol était peu évidente à mettre en avant.

Pour 6 autres patientes, le devenir de la grossesse n'était pas connu alors que pour 3 autres patientes il y avait eu un souhait d'IVG après leur IMV au 1^{er} trimestre. Enfin, 1 grossesse avec exposition à plusieurs médicaments dont le paracétamol s'était avéré être une GEU et non une fausse couche dont le diagnostic était erroné initialement.

VI.4.3. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs apparaissaient en 3^{ème} position avec 4 classes différentes de médicaments (**tableau X**). 12 cas (11,2 %) d'expositions aux antidépresseurs ont été recensés dont plus de la moitié (8 cas soit 58,3 %) était associé à la prise concomitante de benzodiazépine. Il n'y avait pas eu de décès maternel mais 1 cas de MFIU associé à une IMG en raison de l'alcoolisme chronique maternelle. Il n'y avait pas eu de complication périnatale chez 7 patientes qui avaient accouché de bébés en bonne santé à terme soit par voie basse ou césarienne. 1 cas de syndrome sérotoninergique avec MAP avait été noté chez une femme ayant pris 1

comprimé d'Escitalopram (Séroplex) 15mg (inhibiteur spécifique de recapture de la sérotonine) associé à 1 comprimé de Tétrazépam (Myolastan) 50mg au cours du 3^{ème} trimestre. Les symptômes initiaux (trémulations, tachycardie fœtale) s'étaient amendés le lendemain de l'exposition médicamenteuse et le transfert en maternité de niveau III avait tout de même été décidé. La suite de la prise en charge et le devenir de la patiente n'avait pu être retrouvé. Par ailleurs, les échographies fœtales post-IMV aux antidépresseurs (ISRS, Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (ISRNA), Tianeptine, antidépresseurs tricycliques (ADT)) étaient normales.

VI.4.4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

La 4^{ème} classe de médicaments la plus retrouvée au cours des IMV de cette étude était les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (**tableau X**). 9 patientes (14 %) avaient pris un ou plusieurs AINS. A noter, 1 cas de prématurité avec césarienne en urgence secondaire à une prise essentiellement d'acide niflurique (20 comprimés) au 3^{ème} Trimestre de grossesse et ayant eu comme conséquence une détresse respiratoire néonatale secondaire à une fermeture prématurée du canal artériel avec HTAP néonatale. Une autre patiente était décédée suite à son ingestion de 15 comprimés de Surgam associé à 70 comprimés d'Ixprim au 1^{er} trimestre. Par ailleurs, 2 cas de prise d'AINS à dose toxique au 2nd trimestre n'avaient pas entraîné de complications materno-fœtales (accouchements d'enfants en bonne santé à terme). 2 autres patientes qui avaient pris des AINS associés à d'autres médicaments au 1^{er} trimestre avaient souhaité une IVG au décours de leur geste. Nous n'avons pas l'issue de la grossesse chez 3 patientes ayant réalisées une IMV à un AINS seul ou associé à d'autres médicaments au cours du 1^{er} ou 2nd trimestre.

Par ailleurs, si on rassemblait la totalité des différentes classes d'antalgiques, on remarquait qu'ils représentaient la 2^{ème} source de médicaments ingérés au cours d'intoxication médicamenteuse volontaire chez les femmes enceintes de notre étude, expliquée sans doute par une plus grande accessibilité au domicile.

VI.4.5. Les autres classes de médicaments

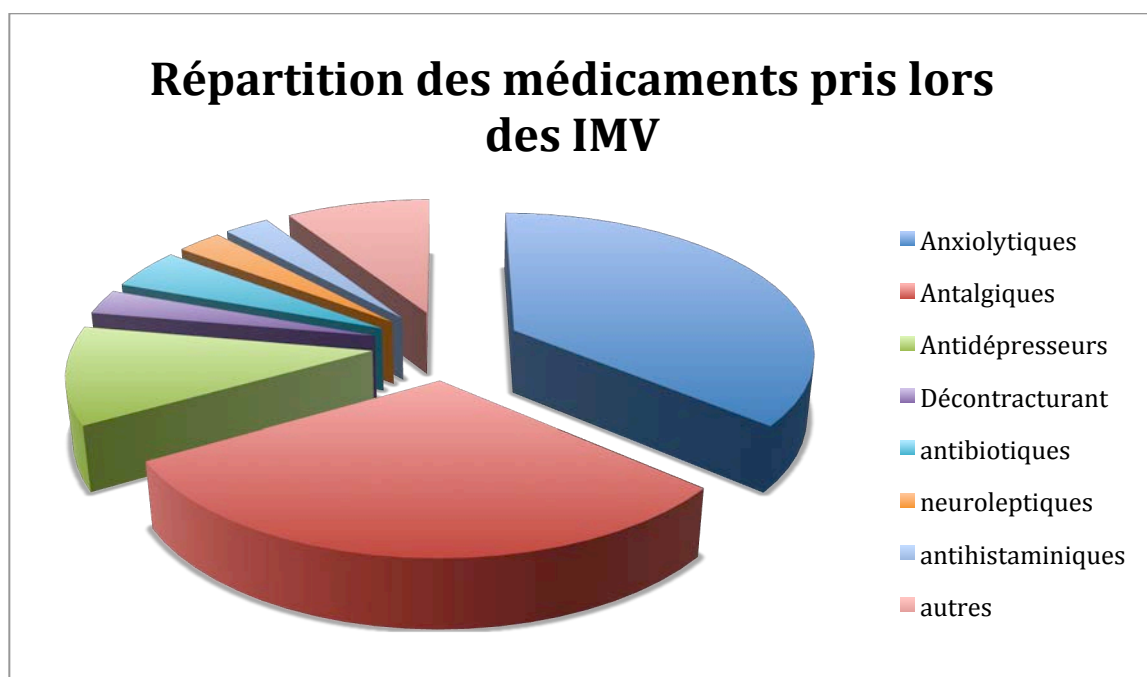
Une classe peu retrouvée au regard des antécédents de certaines femmes était les neuroleptiques avec seulement 3 cas d'expositions volontaires (2,8 %). 1 patiente avait pris 22 comprimés de Cyamémazine (Tercian) au 1^{er} trimestre nécessitant un séjour en réanimation pendant 2 jours puis la grossesse s'était compliquée d'oligoamnios, d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'un sevrage au benzodiazépine (grossesse sous lexomil et largactil) mais s'était bien terminé par une césarienne à 37 SA. La 2^{ème} prise de neuroleptique avait plutôt été tout au long de la grossesse et l'intoxication aigue était due à d'autres médicaments n'ayant pas entraîné de complications (accouchement à terme). La 3^{ème} patiente avait ingéré au 2nd trimestre, une grande quantité de Solian (amisulpride) (22 comprimés) associé à des benzodiazépines et antidépresseurs (ISRS) n'occasionnant pas de complications obstétricales (échographies fœtales de suivi normales) et l'accouchement avait eu lieu à terme.

Le reste des médicaments étaient répartis entre plusieurs classes différentes (Antidiabétique Oral (ADO), Anticoagulant (AVK), anti-histaminiques, fer, anti-inflammatoire à visée rhumatismale, myorelaxants, antibiotiques, thymorégulateur, anti-alcool, antiémétiques) sans retentissement majeur en dehors d'un cas d'ingestion volontaire d'anticoagulant oral (flundione : préviscan) associé à un antidiabétique oral (gliclazide : diamicron) durant le

2nd trimestre sur plusieurs jours voir semaines ayant eu comme conséquence des troubles de la coagulation sévère maternel (TP < 10% chez la mère) traité par vitamine K mais au cours de l'hospitalisation elle aurait repris du préviscan et les différentes échographies fœtales avaient mis en évidence une mort fœtale avec à priori « malformation fœtale » d'où la décision de réaliser une IMG à 29 SA.

Par ailleurs, 11% des IMV s'étaient accompagnées d'alcoolisation aigüe et 48% des IMV se produisaient avec aux moins 2 médicaments différents.

Figure 4



* fer, ADO, AVK, anti-inflammatoires anti-rhumatismales, médicament du sevrage alcoolique

Tableau X : répartition des médicaments ingérés au cours des IMV

Classes médicamenteuses	Médicaments	effectifs	%
Anxiolytiques	Benzodiazépines	30	27,5
	Anxiolytiques autres	5	4,6
	Hypnotiques sédatifs	4	3,7
Anti-psychotiques	Neuroleptiques	3	2,8
	Thymorégulateur	1	0,9
antidépresseurs	ISRS	7	6,4
	IRSNA	2	1,8
	Tricycliques	1	0,9
	Stablon	2	1,8
Antalgiques	Paracétamol	13	11,9
	Palier 2 associé au paracétamol (codéine, tramadol, lamaline)	6	5,6
	Aspirine	1	0,9
	AINS	11	10,1
	Corticoides	2	1,8
Antidiabétique oral	Diamicron	1	0,9
Anticoagulant oral	Préviscan	1	0,9
Décontracturant	Myorelaxant	3	2,8
Anti-allergique	Antihistaminique	3	2,8
Antibiotiques	Antibiotiques différents	5	4,6
Fer	Tardyféron	1	0,9
antitussif	pneumorel	1	0,9
Médicament de sevrage alcoolique	Revia	1	0,9
Anti-inflammatoire	DPAC/ Salazopyrine	2	1,8
Antivomitif	Dompéridone	2	1,8
	donormyl	1	0,9

N = 109

VI.5. Orientation des patientes après leur IMV

Le devenir des patientes à l'issue de l'IMV et/ou de l'appel pour IMV est résumé dans le **tableau XI**. La majorité des patientes, dont on connaissait le lieu de prise en charge initial (50 patientes), étaient hospitalisées aux Urgences (86 %), 24 % d'entre elles avaient fait un séjour en réanimation et seulement 14 % d'entre elles avaient été laissées au domicile. Aucune patiente n'était décédée avant l'arrivée à l'Hôpital mais une patiente était morte au cours de son séjour en réanimation.

Tableau XI : Orientation des patientes à l'issue de leur IMV et/ou des appels reçus au CAP et CPV

<i>Orientation des patientes</i>	<i>effectifs</i>
Retour à domicile	7 (14)
Hospitalisation	43 (86)
Hospitalisation dont séjour en réanimation	12 (24)
Décès	1 (2)
Non Connu	14

N = 64, les données sont exprimées en n (%)

VII) DISCUSSION

Les tentatives de suicide pendant la grossesse sont rares et les IMV encore plus. Les données de la littérature, concernant la prévalence du suicide durant la grossesse, le sont tout autant mais celles ci s'accordent à un plus faible risque que dans la population des femmes non enceintes. L'aspect protecteur de la maternité est encore plus présent durant la grossesse, avec un taux de suicides au plus bas variant, selon les enquêtes²⁹, de 1/3 à 1/20^{ème} du taux observé parmi la population de femmes non enceintes de même âge. Une étude rétrospective new-yorkaise³⁰ menée entre 1990 et 1993 avait estimé, après autopsie de femmes suicidées en âge de procréer, à 0,33 % le taux de mortalité par suicide durant la grossesse, soit 1/3 de moins que ce qu'ils attendaient. Une étude anglaise²⁹ entre 1974 et 1984, menée par Appleby avait retrouvé un taux de 0,05 % de suicide durant la grossesse avec un taux 5 fois plus élevé chez les adolescentes dont 1 sur 5 avait des antécédents psychiatriques.

Le taux de décès par suicide rapporté aux IMV des femmes enceintes de notre étude était de 1,56 %. En effet, une patiente était décédée sur les 64 patientes et cela après une intoxication massive à des antalgiques. Nous ne pouvions comparer ce taux avec les études précédemment citées car contrairement à elles, le taux de mortalité était rapporté à l'ensemble des IMV de notre étude et non à une population de femmes enceintes en général. Il serait nécessaire de mettre en place un registre national et régional qui relève le nombre de suicide chez les femmes enceintes afin d'évaluer ce risque et le comparer à la population de femmes non enceintes afin d'effectuer des mesures préventives.

La population que nous avons étudié présentait des caractéristiques similaires aux femmes des autres études internationales portant sur les IMV durant la grossesse. En effet, l'âge médian dans notre étude était de 27 ans, la classe d'âge la plus représentée était celle des 21-25 ans et un peu plus de 2/3 des femmes ayant fait une IMV avaient entre 15 et 30 ans. Contrairement aux études précédemment citées qui retrouvaient une augmentation du risque de TS chez les adolescentes enceintes, ici en Midi-Pyrénées, elles étaient seulement 5 (soit 8 % des patientes). Notre étude ne mettait pas en évidence une prévalence prédominante de femmes primipares (8 patientes sur 20 dont nous avons les antécédents de gestité et parité) réalisant une IMV. Pour ces 2 éléments, une comparaison à des données générales de la population de femmes enceintes serait nécessaire.

Nous avons constaté que presque ¼ des patientes avaient souffert ou souffrait au moment de leur geste suicidaire, de troubles psychiatriques dont la dépression qui représentaient 1/3 des troubles. De même, 1 patiente sur 10 avait déjà tenté de se suicider et 1 sur 10 souffrait d'alcoolisme chronique expliquant les 2 cas d'alcoolisation foétale qui avait nécessité une interruption médicale de grossesse. Ces constatations ont été déjà mises en évidence dans d'autres études, notamment une étude¹⁸ en 2007 qui avait montré que dans 80 % des cas de suicide maternel, il existait un trouble psychique sous-jacent. De même, d'après *The Fifth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Death in the United Kingdom 2000-2002*¹⁸, 50 % des femmes décédées par suicide avaient un antécédent de pathologie mentale sévère, 25 % lors de leur précédent accouchement. Il est donc primordial de repérer ces antécédents en période anténatale, de prévenir ces risques en amont par les psychiatres et médecins généralistes afin d'alerter ses femmes en souffrance psychique avant qu'elles ne démarrent une grossesse et aussi

d'évaluer le potentiel suicidaire lors de leurs grossesses. Les résultats d'une étude écossaise³¹ de 2015 réalisée par le biais d'un questionnaire évaluant les risques suicidaires chez 22 118 femmes enceintes confirmaient les dires précédents en préconisant une évaluation systématique des patientes exprimant des idéations suicidaires et recommandaient d'identifier celles exigeant une évaluation et des soins urgents. Il serait donc indispensable de mettre en place une prise en charge globale médico-psycho-sociale durant toute la grossesse chez toute femme avec des troubles psychiques ou addictions actuel ou passé.

Les intoxications durant la grossesse étaient majoritaires au 2nd (48,4 %) puis au 1^{er} trimestre (40,6 %). En effet, nous n'avions pas montré un risque accru d'intoxication au 1^{er} trimestre qui aurait pu être expliqué par un désir abortif retrouvé dans d'autres études^{5,21,22}. Toutefois, une IVG avait été envisagée ou réalisée dans deux tiers des IMV du 1^{er} trimestre. Cette tendance met donc en évidence que la grossesse non désirée pouvait être un facteur précipitant du geste suicidaire et pouvant camoufler le désir d'avortement, retrouvé notamment dans l'étude paraguayenne²⁰.

Les caractéristiques connues habituellement pour favoriser le geste suicidaire durant la grossesse n'avaient pas été mises en évidence dans cette étude, car elles n'avaient pas été recherchées au préalable dont le contexte psycho-social (situations familiales et sociales, antécédent de violence physique ou sexuelle). L'absence de groupe contrôle « sans IMV » et l'absence d'informations dans les dossiers médicaux après analyse rétrospective, ne permettait pas d'étudier ces facteurs liés aux IMV.

Par ailleurs, l'analyse des appels au centre antipoison et de pharmacovigilance a montré que les médecins urgentistes puis les gynécologues sont en premiers confrontés à ses IMV. En effet, les patientes étaient en grande partie orientées vers l'Hôpital (86 %) après leur geste suicidaire. Ceci paraissait évident en raison du caractère plus ou moins toxique du ou des médicaments ingérés et des conséquences materno-fœtales à prévenir et traiter.

Dans notre étude, les médicaments les plus utilisés étaient les psychotropes (50,4 %) et notamment les anxiolytiques (35,8 %). Quasiment une patiente sur deux avait pris un anxiolytique (46,9 %). Ensuite, les antalgiques (30,3 %) avec en tête le paracétamol (13 patientes) et les AINS (9 patientes) étaient les plus incriminés dans les IMV. Ces résultats étaient globalement comparables aux différentes études sur les IMV pendant et en dehors de la et en dehors où l'on retrouvait les psychotropes et analgésiques en tête des médicaments ingérés, dont la proportion varie selon les études internationales^{5,7,22}. Ces résultats pouvaient s'expliquer par la facilité d'obtention et de consommation des médicaments dans notre société à travers l'accès libre en pharmacie des antalgiques tel que le paracétamol et les AINS. L'indication des antalgiques en dehors ou pendant la grossesse pour des pathologies douloureuses aiguës diverses favorise le stockage de ces médicaments dans nos pharmacies ce qui facilite l'accès pour les femmes enceintes voulant s'intoxiquer avec ce qu'elles ont sous la main. De plus, les français et en particulier les femmes, étant les plus grands consommateurs de psychotropes en Europe, il n'est pas illogique de les retrouver comme médicaments les plus incriminés dans les intoxications médicamenteuses. Ceci est toutefois à nuancer car dans de nombreux pays dont les USA, les psychotropes sont aussi les premiers en causes dans les IMV durant la

grossesse. D'autre part, contrairement à une idée reçue sur le recours privilégié aux intoxications médicamenteuses volontaires, la grande majorité des femmes (entre 65 et 70 %) qui se suicident meurent de façon violente¹⁸, très peu décédant d'une surdose de médicaments leur ayant été prescrits. Cela vient renforcer l'idée que la prescription d'un traitement psychotrope, adapté et justifié en regard de la morbidimortalité des troubles psychiatriques pendant la grossesse, n'a pas lieu d'être stoppée ou même retardée par la crainte d'un passage à l'acte potentiellement mortel.

Il n'y avait pas d'élévation du taux de malformation parmi les 15 grossesses documentées et dont les issues étaient connues dans notre étude, si l'on compare avec le taux moyen en France en 2012 qui était estimé à 3,3 %. En effet, il n'y avait pas eu de cas de malformation dans notre étude mais cela reste à nuancer car on avait recensé un cas de MFIU secondaire à une exposition au Préviscan avec forte suspicion de syndrome malformatif. Les résultats de notre étude étaient toutefois biaisés par le fait que 53,1 % des issues des grossesses n'avaient pu être documentées et ainsi la prévalence de malformation sous estimée. De plus, parmi les grossesses dont on connaissait l'issue, seulement 3 cas d'IMV avaient eu lieu au cours du 1^{er} trimestre, période de l'organogénèse.

D'autre part, le taux de prématurité était de 13,3 % ce qui est supérieur à la moyenne nationale³² de 7,4 % en 2010. Le même problème que pour le taux de malformation était les données manquantes sous ou surestimant ce taux. Toutefois, cette augmentation suggérait un risque augmenté chez les patientes réalisant une IMV durant la grossesse. D'autre part, la grossesse s'était compliquée chez 3 femmes de MAP avec 1 cas de prématurité (33,3 % des cas) soit un taux similaire retrouvé dans la littérature chez des femmes enceintes sans IMV, qui est très variable selon les études (20 à 50 %).

Cette étude comportait plusieurs limites. En effet, l'étude des IMV durant la grossesse présentait plusieurs désavantages :

- l'intoxication était souvent multiple, il était donc difficile d'étudier l'effet d'un seul médicament (Facteur de confusion)
- certaines femmes pouvaient aussi être traitées par d'autres médicaments, consommé de l'alcool ou des drogues, et l'intoxication médicamenteuse était souvent associée à une intoxication alcoolique aiguë (1 cas sur 10 dans notre étude).
- l'étude n'étudiait pas l'effet à long terme de ces intoxications.
- l'échantillon de l'étude était petit pour montrer des effets significatifs et il n'y avait pas de groupe contrôle.
- il y avait énormément de perdus de vue concernant le devenir de la grossesse et beaucoup de dossiers non exploitables en raison du manque de données dans les dossiers médicaux papiers et informatiques mis à disposition.
- Compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, elle était exposée aux risques de perte de données et de biais d'information notamment concernant le codage aux urgences qui nous a pas permis d'exploiter toutes les IMV.

VIII) CONCLUSION

Nous voulions faire l'état des lieux des intoxications médicamenteuses volontaires chez la femme enceinte et étudier leurs caractéristiques dans notre région de Midi-Pyrénées.

La mortalité materno-fœtale secondaire aux IMV reste faible ainsi que le retentissement sur l'enfant à naître qui est surtout fonction de la nature, quantité du ou des médicaments en cause et du moment de l'IMV durant la grossesse.

Comme pour les IMV dans la population générale, les psychotropes et en particulier les anxiolytiques et hypnotiques sont les médicaments les plus pris pour tenter de se suicider ainsi que le paracétamol qui reste la molécule de choix. En effet, les patientes prenant ce qu'elles ont dans leur pharmacie, les IMV sont le reflet souvent des prescriptions des médecins et en particulier généralistes et psychiatres. Il était attendu que l'on retrouve des troubles psychiatriques passés ou actuels chez une partie de ces patientes.

Il semble donc intéressant de rapporter ce travail aux gynécologues, psychiatres, médecins généralistes et urgentistes qui sont emmenés à rencontrer ces femmes après la découverte de leur grossesse et notamment aux cours des 2 premiers trimestres qui semblent être la période la plus à risque de TS, surtout chez les patientes adolescentes, les patientes aux antécédents de troubles psychiatriques ou souffrant d'addictions. Ainsi, une collaboration pluridisciplinaire serait bénéfique aux patientes les plus à risque. La mise en place d'un traitement psychotrope pour traiter toute dépression sous-jacente permettrait peut-être de réduire le risque suicidaire au prix d'un risque tératogène ou fœtotoxique très faibles.

L'existence d'un registre national des intoxications médicamenteuses volontaires et suicides chez les femmes enceintes serait utile pour analyser les facteurs prédisposants et précipitants liés à ces TS et permettrait de regrouper les effets connus et non connus sur le fœtus des médicaments ingérés. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie du suicide au cours de la grossesse et de ses facteurs de risque semble nécessaire pour que des mesures préventives puissent être prises par les personnels de santé ayant à prendre en charge ces femmes suicidaires. La prévention reste le maître-mot de ce drame qui, si peu fréquent soit-il, ne peut laisser indifférent.

IX) BIBLIOGRAPHIE

- 1) Danet S. et coll. « L'état de santé de la population en France, suivis des objectifs annexés à la loi de santé publique » Rapport 2009-2010 pour le Haut Comité de Santé Publique.
- 2) CépiDc-Inserm « Données épidémiologiques sur les décès par suicide » Fiche 1. « Pathologies associées aux suicides déclarées dans les certificats de décès » Fiche 2. « Suicide : Etat des lieux des connaissances et perspectives de recherche, 1er rapport de l'Observatoire national du suicide » Novembre 2014 ; 125-140.
- 3) ORSM, Veille des indicateurs de santé régionaux « Suicide et tentatives de suicide en Midi-Pyrénées » Février 2012.
- 4) Ould-Ahmed M. et coll. « Intoxications aiguës prises en charge par un service mobile d'urgence et de réanimation. Description rétrospective de 361 cas » Réanimation Urgence, 1999; Vol 8: 93-7.
- 5) Sein Anand J. et coll. « Acute suicidal self-poisonings during pregnancy » 2005; Vol 62 (6) : 434-5.
- 6) Villa A. et coll. « Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006 » La revue du praticien Avril 2008; Vol 58.
- 7) Rimet M. et coll. « Evolution de 145 grossesses après une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) déclarées au Centre de pharmacovigilance (CPV) de Lyon » Journal Européen des Urgences, 2009; 22(Suppl 2): A 161.
- 8) Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM)
« Médicaments et Grossesse » 2015. Asnm.sante.fr
- 9) Benarchi A. et coll. « Pathologies maternelles et grossesse. Pratique en gynécologie-obstétrique » Elsevier Masson, 2014.

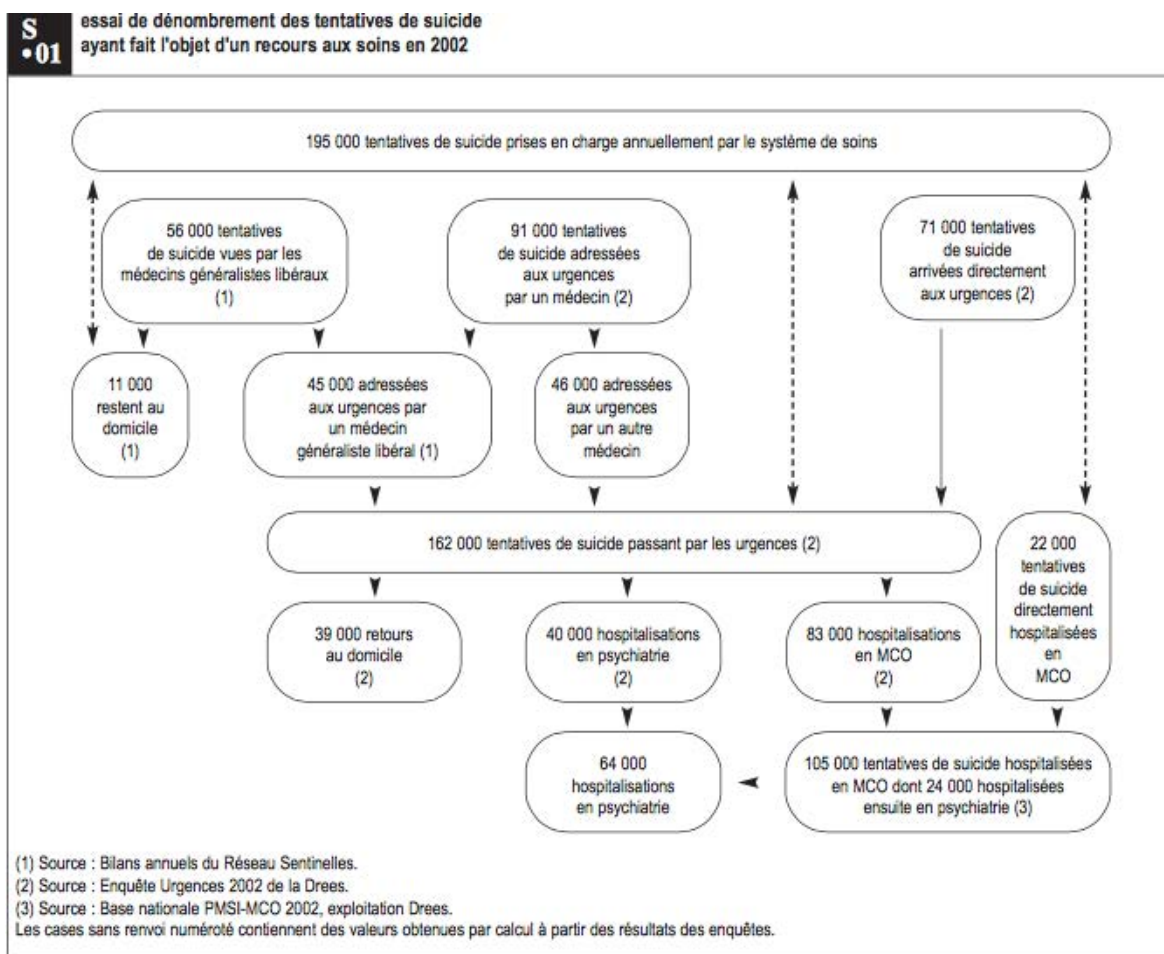
- 10) Ferreira E. Martin B. Morin C. « Grossesse et allaitement: guide thérapeutique » 2e éd. Montréal: Éditions CHU Ste-Justine, 2013 (1184 pages).
- 11) Serreau R. « Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse » EMC - Obstétrique 2011;1-9 [Article 5-020-A-70].
- 12) Payen C. « Intoxication aigüe par le paracétamol au cours de la grossesse » Vigitox, décembre 2011; N°47: 3-4.
- 13) Czeizel AE. Et coll. « Teratologic evaluation of 178 infants born to mother who attempted suicide by drugs during pregnancy » The American College of Obstetricians and Gynecologists, August 1997; Vol 90 (2).
- 14) Intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) chez la femme enceinte. Vigitox, N°50, janvier 2013.
- 15) Chan Chee C. Jezewski-Serra D. « Hospitalisations et recours aux urgences pour tentative de suicide en France métropolitaine à partir du PMSI-MCO 2004-2011 et d'Oscour® 2007-2011 » Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2014 (51 pages).
- 16) Mouquet M.C. Bellamy V. « Suicides et tentatives de suicide en France » DRESS/Études et résultats 2006; 488: 1-8.
- 17) Inserm Unité 953. Recherche épidémiologique en santé périnatale, santé des femmes et des enfants « Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles en France, 2007-2009. Rapport du comité d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) » Octobre 2013.
- 18) Bouchiat-Couchouron S. et coll. « Conduites suicidaires au cours de la maternité » La Revue du Praticien, Octobre 2009; Vol.59: 1051-1057.

- 19) Gentile S. « Suicidal mothers » J Inj Violence Res, July 2011; 3(2): 90-97.
- 20) Ishida K. et coll. « Perinatal risk for common mental disorders and suicidal ideation among women in Paraguay ». September 2010; Vol 110 (3): 235-240.
- 21) Czeizel A.E. « Timing of suicid attempts by self-poisoning during pregnancy and pregnancy outcomes » April 1999; Vol 65 (1): 39-45.
- 22) Karadas et coll. « A retrospective analysis of acute poisoning during pregnancy » Journal of the turkish German Gynecological Association, 2011; Vol 12 (4): 199-203.
- 23) Hubenova A. « Acute Intoxication and Pregnancy » Toxicology Letters, Bulgaria, October 1996; Vol 88 (Suppl 1): 53.
- 24) Gavin NI. Et coll. « Perinatal depression : a systematic review of prevalence and incidence » Obstetric and Gynecology, November 2005; Vol 106: 1071-1083.
- 25) AFSSAPS « Rapport d'expertise. Vente de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010 » Septembre 2011 (15 pages).
- 26) Saviuc P. Bedry R. Flesch F. « Epidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires » Janvier 1999; Vol 5 (1).
- 27) « Evolution des médicaments utilisés dans les intoxications médicamenteuses volontaires examinés aux urgences » La presse médicale, Elsevier Masson, Juillet 2005; Vol 34 (12): 842-846.
- 28) Gunnarskog J. et Bengt Kallen A.J. « Drug intoxication during pregnancy : a study with central registries » Reproductive Toxicology, 1993; Vol 7: 117-121.
- 29) Appleby L. « Suicide during pregnancy » British Medical Journal, 1991; 302: 137-140.

- 30) Marzuk PM. et coll. « Lower risk of suicide during pregnancy » AMJPsychiatry, January 1997; 154(1): 122-3.
- 31) Kim JJ. et coll. « Suicid risk among perinatal women who report thoughts of self-harm on depression screens » Obstetric-Gynecology, April 2015; 125(4): 885-893.
- 32) S. Danet, A-M Brocas, E. Hini, L. Olier « L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique » Rapport 2011; 242-243.
- 33) Bouissou A. et coll. « Antenatal closure of ductus arteriosus following maternal intoxication by niflumic acid » Arch Pediatr, January 2006; Vol 13(1): 48-50.
- 34) Zenker MI. et coll. « Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac : a case report » J Perinat Med, 1998; Vol 26(3): 231-4.
- 35) F.Lioté. « médicaments rhumatologiques utilisés pendant la grossesse » Revue du rhumatisme, septembre 2005; Vol 72(8): 755-760.
- 36) Centre de référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
www.lecrat.org, Médicaments.
- 37) Dayan J. et coll. « Thérapeutique de troubles anxieux et dépressifs de la grossesse et du post-partum » Revue et synthèse, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2007; Vol 36: 530-548.

X) ANNEXES

1) Mouquet M.C., Bellamy V. Suicides et tentatives de suicide en France. DRESS/Études et résultats 2006 ; 488 : 1-8



2) A.Villa, A.Cochet, G.Guyodo. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. La revue du praticien, Vol 58, avril 2008

RANG	CLASSES THÉRAPEUTIQUES	PERSONNES EXPOSÉES	
		N	%
1	■ Psycholeptiques	8 393	45,8
2	■ Analgésiques	2 460	13,4
3	■ Psychoanaleptiques	2 139	11,7
4	■ Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	1 132	6,2
5	■ Antiépileptiques	920	5,0
6	■ Antihistaminiques à usage systémique	822	4,5
7	■ Antibactériens à usage systémique	363	2,0
8	■ Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	309	1,7
9	■ Myorelaxants	264	1,4
10	■ Médicaments du rhume et de la toux	256	1,4
11	■ Bêtabloquants	238	1,3
12	■ Cardiotropes autres que bêtabloquants	175	1,0
13	■ Médicaments pour les troubles de l'acidité	164	0,9
14	■ Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	162	0,9
15	■ Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine	145	0,8
16	■ Antiparkinsoniens	145	0,8
17	■ Antiémétiques et antinauséux	145	0,8
18	■ Autres médicaments du système nerveux	138	0,8
19	■ Corticoïdes à usage systémique	127	0,7
20	■ Préparations nasales	125	0,7

Tableau 2 * Plusieurs classes possibles chez un intoxiqué avec plusieurs agents.

Classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans les 18344 intoxications volontaires

3) A.Villa, A.Cochet, G.Guyodo. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. La revue du praticien, Vol 58, 20 avril 2008.

RANG	MOLECULES	PERSONNES EXPOSÉES	
		N	%
1	■ Paracétamol	1798	9,8
2	■ Bromazépam	1327	7,2
3	■ Alprazolam	818	4,5
4	■ Zolpidem	717	3,9
5	■ Méprobamate	693	3,8
6	■ Cyamémazine	606	3,3
7	■ Prazépam	514	2,8
8	■ Ibuprofène	513	2,8
9	■ Oxazépam	485	2,6
10	■ Zopiclone	417	2,3
11	■ Clorazépate dipotassique	361	2,0
12	■ Clonazépam	352	1,9
13	■ Hydroxyzine	324	1,8
14	■ Paroxétine	317	1,7
15	■ Venlafaxine	302	1,6

Tableau 3 * Plusieurs molécules possibles chez un intoxiqué avec plusieurs agents.

Médicaments le plus fréquemment impliqués dans les 18 344 intoxications volontaires

**4) Rapport d'expertise.Vente de médicaments aux officines et aux
hopitaux en France : chiffres clés 2010. AFSSAPS Septembre 2011.**

P15

RANG	PRODUIT	CLASSE
1	DOLIPRANE	Antalgique
2	DAFALGAN	Antalgique
3	EFFERALGAN	Antalgique
4	KARDEGIC	Antiagrégant plaquettaire
5	SPASFON	Antispasmodique
6	KPRIM	Antalgique
7	LEVOTHYROX	Hormones
8	INEXIUM	Antiulcéreux
9	VOLTARENE	Antiinflammatoire
10	TAHOR	Hypolipédémiant
11	CHLORHYDRATE DE METHADONE	Traitement substitutif
12	LAMALINE	Antalgique
13	GAVISCON	Traitement du RGO
14	AERIUS	Antihistaminique
15	PIASCLEDINE	Antirhumatismal
16	DEXERYL	Préparation dermatologique
17	CRESTOR	Hypolipédémiant
18	METEOSPAMYL	Antispasmodique
19 (e)	UYEDOSE	Carence en vitamine D
20	RHINOFLUIMICIL	O.R.L.
21	EMLAPATCH	Anesthésique local
22	BETADINE	Antiseptique
23	PREVISCAN	Antithrombotique
24	ELUDRILPRO	O.R.L. - Antibactérien
25	VENTOLINE	Antiasthmatique
26	VASTAREL	Antiangoreux
27	TOPLEXIL	Antitussif
28	ADVL	Antiinflammatoire
29	SERESTA	Anxiolytique
30	HELICIDINE	Antitussif
31	PIVALONE	O.R.L.
32	SEROPLEX	Antidépresseur
33	NUROFEN	Antalgique
34	DONORMYL	Sédatif
35	ASPEGIC	Antalgique
36	SUBUTEX	Traitement substitutif
37	ATARAX	Anxiolytique
38	SMECTA	Antidiarrhéique
39	ZALDIAR	Antalgique
40	HUMEX	Décongestionnant à usage systémique
41	DIFFU K	Traitement des hypokaliémies
42	EQUANIL	Anxiolytique
43	TARDYFERON	Antianémique
44 (e)	CODOLIPRANE	Antalgique
45	DIPROSONE	Préparation dermatologique
46 (e)	ALODONT	O.R.L.
47 (e)	SERETIDE	Antiasthmatique
48	PYOSTACINE	Antibiotique
49 (e)	BISEPTINE	O.R.L.
50	OSCILLOCINUM	Homéopathie

Les 50 médicaments les plus vendus en officine en 2010

5) les risques au cours de la grossesse selon les médicaments

Le médicament le plus prescrit et pris dans les foyers est le paracétamol²⁵. Les données publiées le concernant sont très nombreuses et rassurantes. Les AINS sont formellement contre-indiqués à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (24 SA), quelle que soit leur voie d'administration car ils peuvent être responsables d'une toxicité grave^{33,34,35} cardiaque (fermeture prématuré du canal artériel, insuffisance tricuspидienne), rénale (oligo-anurie, insuffisance rénale), neurologique (hémorragie intra-ventriculaire) ou pulmonaire (HTAP). L'aspirine dont l'utilisation à dose anti-aggrégante n'est à priori pas nocive pour la grossesse alors que le risque hémorragique chez l'enfant n'est observé que pour des posologies élevées d'aspirine chez la mère (1,5 à 4 g/jour). Les corticoides peuvent être utilisés chez la femme enceinte quels que soient leurs voies d'administration, leurs posologies et le terme de la grossesse^{35,36}. L'état des connaissances³⁶ sur l'utilisation des AVK durant la grossesse permet de mettre en évidence un risque accru de fausse couche, un syndrome malformatif entre 6 et 9 SA (4-7% en cas d'exposition durant cette période), des anomalies du système nerveux dans 1 à 2% des cas si prise après 9 SA et particulièrement au 2nd et 3^{ème} trimestre. A ce jour, l'exposition au benzodiazépine 1^{er} trimestre n'entraîne aucun effet malformatif^{35,36}. Des cas de diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou de variabilité du rythme cardiaque fœtal a été observé parfois lors de prise surtout à forte dose au 2nd et 3^{ème} trimestre. Ces signes étaient réversibles à l'arrêt ou à la diminution du médicament. Enfin, des signes d'imprégnation néonatale et syndromes de sevrage sont fréquemment décrits en cas d'exposition avant l'accouchement. Ces signes réversibles sont fonction de la demi-vie d'élimination du médicament. Quant aux neuroleptiques et antidépresseurs, les différents médicaments de cette classe ne sont pas tératogènes d'après des données publiées de cas d'exposition au 1^{er} trimestre. Par contre, ils peuvent être comme les benzodiazépines responsables d'intoxications néonatales et de syndromes de sevrage en cas d'exposition en fin de grossesse^{8,27,36,37}. Les données fiables et contrôlées concernant les effets fœtaux des antipsychotiques sont limitées et ne mettent pas en relief l'augmentation de malformations en relation avec l'exposition aux antipsychotiques dit « classiques » et « atypiques » dont les données sont encore plus rares^{8,27,36,37}. Les données chez les femmes enceintes exposées au thiocolchicoside sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour³⁶. Les antibiotiques⁸ comme la tétracycline (coloration jaune des dents, atteinte cochléovestibulaire) ou les aminosides (néphro et ototoxicité).

Evolution de 64 grossesses après une intoxication médicamenteuse volontaire déclarées au centre antipoison, centre de pharmacovigilance et CHU de Toulouse

L'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) chez la femme enceinte est un événement rare et sa prévalence mal évaluable. Nous avons décrit ici les caractéristiques de 64 grossesses exposées à une IMV qui étaient signalées au centre antipoison (CAP), centre de pharmacovigilance (CPV) ou CHU de Toulouse en Midi-Pyrénées entre 2000 et 2014.

Résultats : Les anxiolytiques étaient les médicaments les plus souvent en cause (38,5 %). C'était une poly-intoxication dans 48 % des cas. 1/3 des appels au CAP et CPV provenaient d'urgentistes. L'IMV survenait dans 48,4 % des cas au 2nd trimestre et 40,6 % au 1^{er} trimestre. Etat clinique des patientes : 1 décès, 8 patientes avec symptômes sévères résolutifs. 86 % d'hospitalisation. L'évolution de la grossesse était documentée dans 30 cas (46,9 %) : 15 grossesses interrompues dont 5 IVG faites, 5 souhaitées, 2 MFIU, 1 IMG, 1 GEU, 1 décès maternel. 13 grossesses menées à terme : 3 menaces d'accouchement prématuré. 15 enfants vivants. 2 Naissances prématurées. Aucune malformation.

Discussion : Le suicide par IMV chez la femme enceinte est rare et ses conséquences fonction de la nature de l'IMV et du stade de grossesse. Le début de grossesse reste la période la plus à risque surtout chez les femmes jeunes, isolées et celles avec des antécédents psychiatriques. Ainsi, une évaluation du risque suicidaire est indispensable devant toute découverte de grossesse par les professionnels de santé afin de dépister les femmes les plus à risque et de leur proposer une prise en charge médico-psycho-sociale adaptée.

Title : Evolution of 64 pregnancies after a voluntary drug poisoning reported to the poison control center, pharmacovigilance center and Toulouse University Hospital.

Discipline administrative : Médecine générale

Mots clés : intoxication médicamenteuse volontaire, suicide, grossesse, prématurité, malformation.

Mots clés en anglais : voluntary drug intoxication, suicid, pregnancy, prematurity, malformation.

Université Toulouse III-118 Route de Narbonne-31062 Cedex 04 – France

Directeur de thèse : Dr Guyard-Boileau, Béatrice