

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT : Sérotonine

ADS : Anticholinergic Drugs Scale

ATC : Anatomique Thérapeutiques et Chimiques

CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences

CRPV: Centre Regional de Pharmacovigilance

D₂ : récepteur Dopaminerique type 2

EI : Effet Indésirable

H₁ : récepteur Histaminique type 1

HAS : Haute autorité de santé

HERG : Human Ether-a-go-go-Related Gene

HLGT : Hight Level Group Terms

HLT : Hight Level Terms

LLT : Low Level Terms

M₁ : récepteur Muscarinique type 1

M₃ : récepteur Muscarinique type 3

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

NL1G : Neuroleptique de 1ere Génération

NL2G : Neuroleptique de 2de Génération

OMS : Organisation Mondiale de Santé

PS : système nerveux ParaSympatique

S : Système nerveux Sympathique

SOC : System Organ Class

TDG : Troubles Digestifs Graves.

Table des matières

1. Introduction	16
2. Physiologie du système digestif :	18
2.1 Physiologie	18
2.2 La régulation de la motricité par le système nerveux.....	19
3 Les troubles digestifs graves.....	22
3.1 Définitions :.....	22
3.2. La constipation et les troubles digestifs graves en psychiatrie.....	24
3.2.1 Une problématique peu reconnue pourtant grave.	24
3.2.2 Profil multifactoriel des causes de troubles digestifs graves en psychiatrie	24
4. Les troubles digestifs graves induits par les antipsychotiques.....	27
4.1 Les neuroleptiques :.....	27
4.2 Prévalence de la prescription des neuroleptiques en France et dans le monde	30
4.3 Hypothèse iatrogène des troubles digestifs graves impliquant les neuroleptiques.....	30
4.3.1 Implication du profil réceptologique des neuroleptiques.	31
a. Implication de l'activité anticholinergique :.....	31
b. Implication de l'activité antisérotoninergique :.....	32
c. Implication de l'activité anti dopaminergique :	34
d. Implication de l'activité antihistaminique.....	34
4.2.2 Impact de l'association de molécules.....	35
4.3 Etat des lieux des troubles digestifs graves induits par les neuroleptiques.....	38
4.4 Matériel et Méthode	40
4.5. Résultats	42
4.5.1 Caractéristique générales :	42
4.5.2 Typologie des effets rapportés.....	44
4.5.3 Les médicaments impliqués	45
a. Implication des neuroleptiques	45
b. Implication des médicaments non neuroleptiques :.....	49
4.5.4 Prise en charge et prévention :.....	53
a. Prise en charge.....	53

b. Prévention.....	53
4.6 Discussion	54
5. Conclusion	59
Annexe 1 : Echelle des médicaments anticholinergiques : ADS(67).....	60
Annexe 2 : Critère de ROME III (68) :	63
Annexe 3 : Echelle de Bristol (69) :.....	64

Table des illustrations

Liste des Figures :

Figure 1 : Schéma de l'appareil digestif.....	18
Figure 2 : Les deux couches musculaires de l'intestin.....	19
Figure 3 : Rôle du système entérique dans la progression de l'onde péristaltique.....	19
Figure 4 : Profil multifactoriel des TDG en psychiatrie.....	25
Figure 5: Exemple de liaison des neuroleptiques sur les récepteurs 5H-T. Extrait de Psycopharmacologie essentielle. S.Stahl.....	27
Figure 6 : Evolution du Nombre de TDG sous neuroleptiques notifié dans Vigibase® depuis 1986	40
Figure 7 : Répartition des cas en fonction de leur gravité.....	41
Figure 8 : Effets digestifs rapportés.....	42
Figure 9 : Neuroleptiques impliqués dans les 448 cas de TDG.....	44
Figure 10 : Répartition en pourcentage des neuroleptiques prescrits par famille chimique.....	45
Figure 11 : Type de neuroleptiques impliqués dans les cas en fonction des années.....	45
Figure 12 : Molécules à composante anti cholinergiques non neuroleptiques .	48
Figure 13 : Répartition des médicaments en fonction de leur potentiel anticholinergique selon la classification ADS	48
Figure 14 : Molécules à composantes anti histaminique non neuroleptique	49
Figure 15 : Molécules à composante anti sérotoninergiques non neuroleptiques	49

Liste des Tableaux:

Tableau 1: Profil de liaison des neuroleptiques de seconde génération à leur récepteurs	28
Tableau 2 : affinité de l'atropine et des neuroleptiques typiques et atypiques.	30
Tableau 3 : Distribution dans l'intestin des récepteurs à la sérotonine,.....	31
Tableau 4 : Inhibition in vivo des récepteurs neuronaux par les neuroleptiques	33
Tableau 5 : Prévalence de la constipation dans les essais clinique randomisés des agents antipsychotiques	37
Tableau 6 : Caractéristiques épidémiologiques	41
Tableau 7 : nombres de cas en fonction du nombre de neuroleptiques prescrits	46
Tableau 8 : Valeur des pKi des neuroleptiques pour chaque récepteurs.....	53

1. Introduction

En France on estime qu'entre un dixième et un cinquième de la population risque d'être atteint par un trouble mental à un moment quelconque de sa vie.(1) La classe des neuroleptiques prend une place importante dans l'arsenal thérapeutique psychiatrique. Leur prescription étant en constante augmentation et l'exposition à ces traitements étant souvent chronique, le risque d'effets indésirables médicamenteux est majoré (2).

Les mécanismes pharmacodynamiques à l'origine de ces effets indésirables induits par les neuroleptiques sont pour la plupart connus. Leur action antagoniste dopaminergique D₂ est responsable des effets parkinsoniens, leurs effets sur les canaux HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) des cellules cardiaques expliquent l'allongement QT, exposant au risque de torsade de pointe et de mort subite, leur action sur les récepteurs sérotoninergiques serait responsable de troubles métaboliques. Parmi les effets indésirables de cette classe médicamenteuse, les troubles digestifs, malgré qu'ils soient « connus », sont peu étudiés et peu pris en compte.

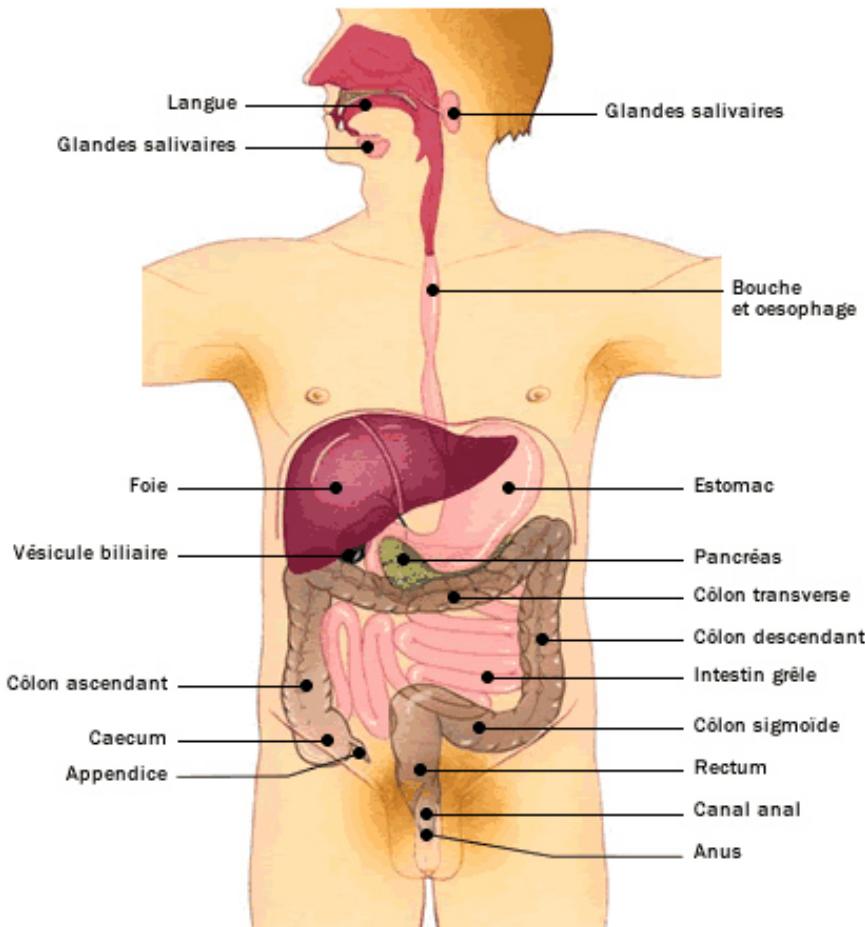
La constipation représente un problème de santé majeur et peut affecter 2 % à 27 % de la population générale (3). Pour le milieu psychiatrique, la problématique est difficile à évaluer et sous-estimée de par sa nature multifactorielle. La littérature scientifique fait état de nombreux cas de troubles digestifs graves chez les patients traités par neuroleptiques. En revanche, peu d'études ont déterminé les caractéristiques de ces troubles digestifs graves. En France, une étude issue du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance a mis en exergue des cas de troubles digestifs graves survenant chez des patients traités par antipsychotiques et plus précisément des cas de colites ischémiques nécrosantes (4). Au meilleur de nos connaissances, il n'existe (en France) pas d'études ayant évalué les troubles digestifs graves dans leur globalité et de manière exhaustive. Dans ce travail, nous proposons d'évaluer et caractériser les cas de troubles digestifs graves (TDG) survenant en cours de traitement par neuroleptique. Ce travail s'intègre dans une vision pharmaco-épidémiologique et comprendra à ce titre une partie synthétique de rappels physiologiques et pharmacologiques afin

d'évaluer les mécanismes pharmacologiques à l'origine des TDG ainsi qu'une seconde partie dans laquelle nous détaillerons et discuterons des résultats obtenus lors de l'analyse des cas de TDG notifiés au réseau des CRPV français sur une période de 30 ans. La finalité de ce travail est de proposer une base de travail destinée à trouver solutions pratiques préventives des troubles digestifs graves en psychiatrie.

Rapport Gratuit .com

2. Physiologie du système digestif :

2.1 Physiologie



Appareil digestif

Figure 1 : Schéma de l'appareil digestif (5)

La musculature du tube digestif est composée de différentes couches (Figure 2) :

- Une couche de muscles lisses organisée d'une sous couche longitudinale externe et d'une sous couche circulaire interne.
- Une couche de muscles striés (oropharynx, sphincter, œsophage).

La différence majeure entre un muscle strié et un muscle lisse est que ce dernier est doté d'automatismes alors que l'activité motrice d'un muscle strié est subordonnée à une commande par le système nerveux extrinsèque.

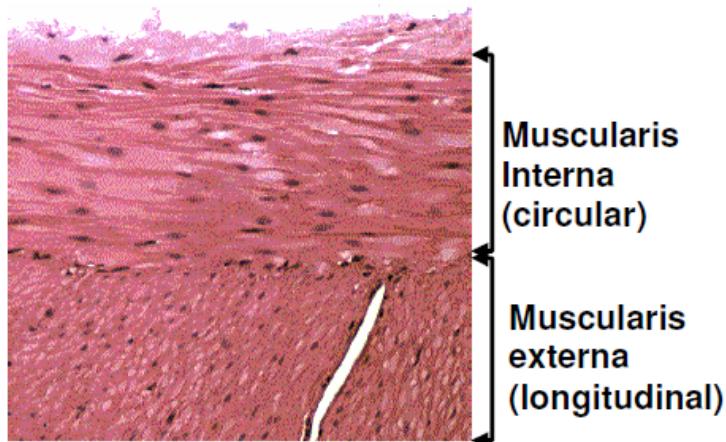


Figure 2 : Les deux couches musculaires de l'intestin (6)

2.2 La régulation de la motricité par le système nerveux.

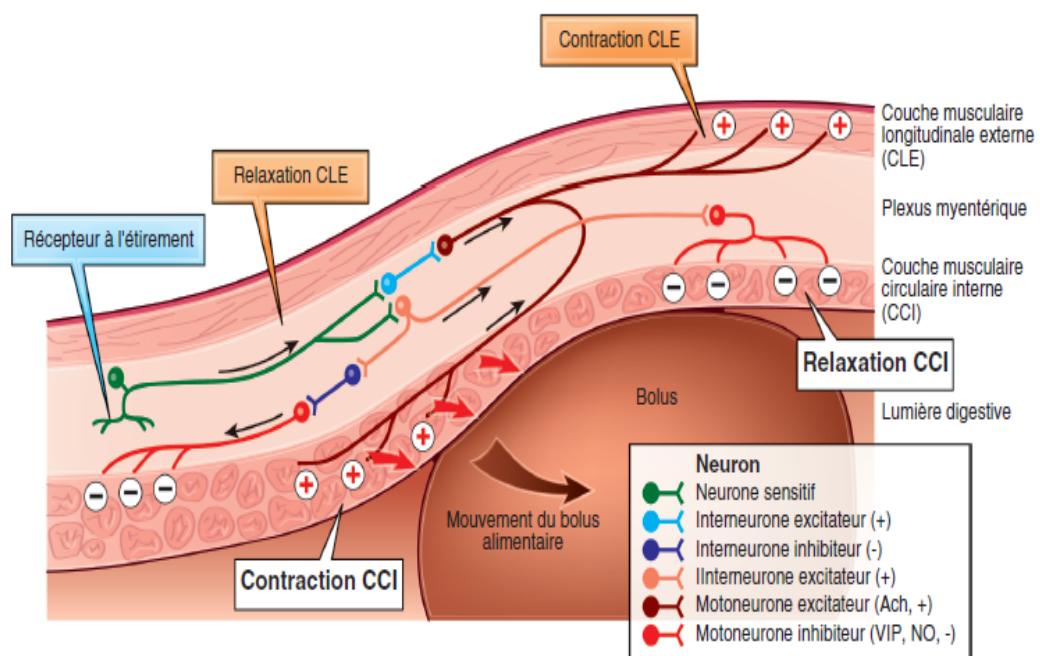
Le tube digestif est innervé par le système nerveux autonome, les systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques font relais au niveau de neurones dans la paroi du tube digestif ce qui permet la régulation de la motricité digestive d'une part et des phénomènes de sécrétions d'autre part.

La figure 3 schématise le réflexe péristaltique. Le point de départ est la stimulation d'un mécanorécepteur de la paroi par le passage d'un bol alimentaire. Les neurones sensoriels font synapse avec les interneurones qui vont assurer en aval la contraction de la couche longitudinale et le relâchement de la couche circulaire avec comme conséquence un raccourcissement du segment digestif et une diminution de pression et en amont une contraction de la couche circulaire avec un relâchement de la

couche longitudinale qui entraîne un rétrécissement de la lumière digestive et une augmentation de la pression.

Il se forme ainsi un segment d'amont propulsif et un segment d'aval réceptif. Ce phénomène permet la progression du bol alimentaire.

Figure 3 : Rôle du système entérique dans la progression de l'onde péristaltique. (7)



Le système nerveux extrinsèque module l'activité du système nerveux entérique. L'innervation extrinsèque est double avec le système nerveux Parasympathique (PS) et sympathique (S).

- Le système nerveux sympathique : la plupart des fibres post ganglionnaires proviennent des ganglions cœliaques et mésentériques. Ces fibres inhibent le système nerveux entérique, entraînant une diminution des contractions et du tonus. Elles sont aussi impliquées dans des réflexes d'inhibition à point de départ digestif (iléus paralytique). Le Sympathique a une action contraire au niveau des sphincters, ils

entraînent leur contraction, il est aussi responsable de l'innervation sensitive du système digestif.

- Le système nerveux parasympathique : l'innervation est faite principalement par le nerf vague et pelvien entraînant une augmentation de la motricité et des sécrétions.

3. Les troubles digestifs graves

3.1 Définitions :

Une hypomotilité gastrique prolongée et une constipation peuvent induire des complications graves. Nous les définissons ci-dessous (8):

Fécalome :

Le fécalome est un durcissement progressif de matières fécales déshydratées (asséchées), provoqué par une stagnation prolongée, et une réabsorption d'eau dans le rectum.

Colopathie fonctionnelle

Les colopathies fonctionnelles se définissent par des symptômes associant douleurs abdominales, ballonnements, et troubles du transit. La physiopathologie des colopathies fonctionnelles met en jeu plusieurs mécanismes : l'altération de la motricité digestive, des troubles psychiques (sujet atteint fréquemment d'anxiété, d'hypochondrie et de dépression), des troubles de la sensibilité viscérale (hypersensibilité à la distension du tube digestif), inflammation et un déséquilibre des neurotransmetteurs.

Occlusion intestinale :

Les occlusions sont définies par un arrêt du transit intestinal normal composé de gaz et de matières, elles représentent une urgence thérapeutique. C'est surtout l'interruption complète du transit gazeux qui doit être recherché ; En effet, l'arrêt des matières est souvent difficile à évaluer chez les patients constipés. Il existe plusieurs types d'occlusion qui diffèrent selon le mécanisme (obstruction, strangulation) et le niveau anatomique de l'occlusion (grêle ou colon).

Iléus

L'iléus paralytique est une occlusion intestinale due à une paralysie de l'intestin grêle alors qu'il n'existe pas d'obstacle. Il s'agit d'une l'inhibition fonctionnelle de la motricité.

Colite ischémique :

La colite ischémique regroupe l'ensemble des lésions secondaires à une anoxie d'origine circulatoire, artérielle ou veineuse, aiguë ou chronique, de la paroi du côlon et/ou du rectum. La colique ischémique est l'accident vasculaire digestif le plus fréquent et touche préférentiellement le sujet âgé. Elle provoque des ulcérations de la muqueuse ayant pour séquelles, translocation bactérienne, inflammation, ischémie et nécrose (on parle alors d'entérocolite nécrosante)

Péritonite :

La péritonite est une inflammation ou une infection aiguë du péritoine généralisée ou localisée. L'irritation péritonéale peut être causée par un liquide purulent, mais aussi par un liquide aseptique (tout au moins au début de l'évolution), en particulier en cas de perforation d'un ulcère gastro-duodénal .

Mégacôlon toxique :

Le mégacôlon toxique est une complication potentiellement fatale d'autres conditions intestinales. Il est caractérisé par un côlon très dilaté (mégacôlon), accompagné d'une dilatation de l'abdomen (gonflement), et parfois de fièvre, de douleurs abdominales ou d'un état de choc. Le mégacôlon toxique est le plus souvent une complication d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin mais d'autres formes de mégacôlon existent et peuvent être congénitales ou associées à certaines formes de constipation.

Syndrome d'Ogilvie :

Le syndrome Ogilvie est une pseudo-occlusion colique aigue provoquant la dilatation aigue du colon antérieurement sain survenant en l'absence d'obstruction mécanique.

Volvulus :

Le volvulus intestinal est une torsion d'une anse intestinale aboutissant à une interruption de la vascularisation (apport sanguin) ce qui entraîne l'apparition d'une occlusion ou une sub-occlusion et un risque de nécrose de n'importe quelle partie du tube digestif

3.2. La constipation et les troubles digestifs graves en psychiatrie.

3.2.1 Une problématique peu reconnue pourtant grave.

La schizophrénie est une pathologie chronique fréquente et fait partie des troubles psychiatriques associés au plus haut risque de décès prématurés (9). De nombreuses études internationales ont montré une surmortalité deux à trois fois plus importante chez le schizophrène par rapport à la population générale (10). Une revue de la littérature insiste sur la surmortalité précoce d'origine somatique chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à la population générale (odds ratio de 2,1 chez les femmes et 1,9 chez les hommes) (11). Cette augmentation est attribuable d'une part, à une augmentation du taux de suicide et la survenue d'accidents mais aussi au risque majeur de développer des comorbidités somatiques graves. Si les troubles cardiovasculaires, métaboliques et neurologiques induits par les neuroleptiques sont bien identifiés, les troubles digestifs graves sont eux souvent sous-estimés et banalisés. Pourtant il est estimé qu'environ 40% des patients schizophrènes souffriraient de constipation pouvant être à l'origine de complications somatiques urgentes avec mise en jeu du pronostic vital (12). En effet 38 cas de colites ischémiques ont été recensés dans une étude française de pharmacovigilance dont 14 décès. Dans une étude rétrospective réalisée à partir d'un registre danois des maladies psychiatriques, 123 cas d'iléus ont été diagnostiqués chez 26 760 patients schizophrènes. La littérature fait également état de nombreux « cases report » concernant les cas d'iléus paralytiques ou d'occlusion pouvant évoluer de manière fatale (4)(5)(6).

3.2.2 Profil multifactoriel des causes de troubles digestifs graves en psychiatrie

La survenue de ces cas chez le patient psychiatrique est souvent multifactorielle (Figure 4). L'un des facteurs est la maladie psychiatrique en elle-même. En effet cette pathologie induit une sédentarité, surtout chez les patients institutionnalisés et un désintérêt pouvant être à l'origine d'une déshydratation et d'une alimentation pauvre

en fibres. Une difficulté de communication mais aussi une diminution de la sensibilité à la douleur sont également des facteurs de troubles digestifs graves en psychiatrie (13). Dans une étude récente destinée à étudier l'association entre le diagnostic psychiatrique et la constipation chez les patients hospitalisés en psychiatrie, la schizophrénie a été un des diagnostics le plus associé à la constipation, notamment chez la personne âgée de plus de 60 ans (14). Ces facteurs associés à la banalisation de la constipation et à la sous-estimation de ces effets indésirables par rapport aux autres effets des neuroleptiques (agranulocytose, troubles métaboliques, troubles cardiaques...) contribuent au développement de complications digestives graves notamment du fait d'une difficulté de dépistage par l'équipe médicale. Une étude japonaise sur les patients atteints de pathologies psychiatriques hospitalisés illustre ce propos : sur les 503 patients schizophrènes de l'étude, 184 sont diagnostiqués constipés, 103 sont conscients qu'ils le sont et seulement 34 l'ont rapporté à leurs médecins (15). Ces faits sont d'autant plus importants que la survenue des troubles digestifs graves est fréquemment rencontrée dans un contexte d'aggravation brutale de symptômes peu spécifiques ne présageant pas nécessairement d'une évolution grave. Le traitement médicamenteux est également un facteur favorisant l'apparition de troubles digestifs graves. En effet selon les recommandations de la société française d'hépato-gastro-entérologie, une cause médicamenteuse ou toxique doit systématiquement être recherchée lorsqu'un patient se plaint de constipation (3). Les neuroleptiques dont les propriétés pharmacologiques contribuent à la survenue de TDG prennent une place importante dans la survenue de ces troubles. L'activité anticholinergique, antisérotoninergique et antihistaminique des neuroleptiques pourrait expliquer l'origine de la constipation et de ses complications. L'utilisation de ces médicaments est associée à une problématique de polypharmacie, notamment de neuroleptiques, chez le patient atteint de pathologie psychiatrique.

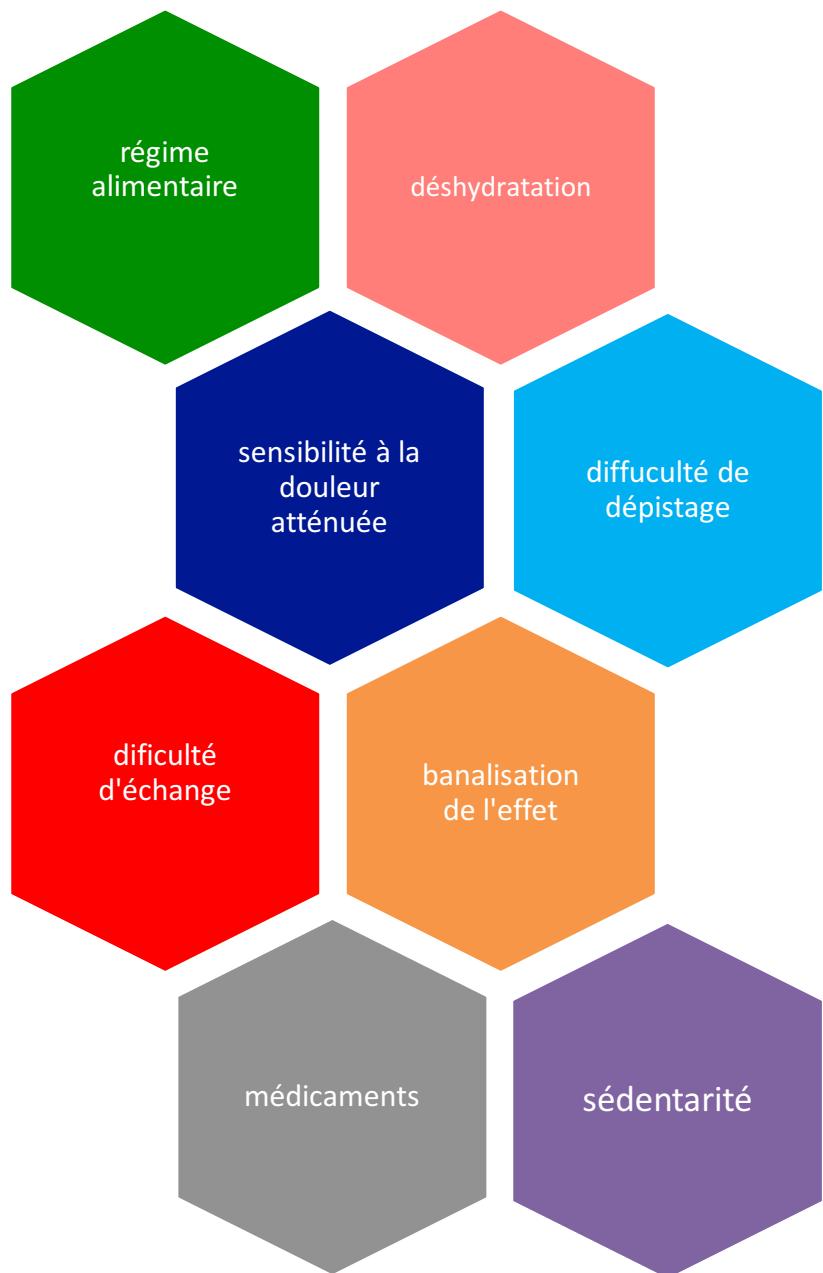


Figure 4 : Profil multifactoriel des TDG en psychiatrie.

4. Les troubles digestifs graves induits par les antipsychotiques

4.1 Les neuroleptiques :

Les neuroleptiques désignent une classe de médicaments actifs dans le traitement des psychoses, bien qu'ils ne guérissent pas le malade, ils atténuent considérablement les symptômes cliniques de la maladie et améliorent donc le quotidien des patients traités. Cette classe médicamenteuse comporte plus d'une trentaine de molécules différentes ; liées cependant par un mécanisme d'action majoritaire : l'antagonisme dopaminergique central.

Les neuroleptiques sont classés en deux grandes classes : les neuroleptiques classiques, de première génération dit neuroleptiques typiques et les neuroleptiques de seconde génération dit neuroleptiques atypiques.

Plusieurs familles chimiques constituent la classe des neuroleptiques de première génération (16)

- Phénothiazines
- Butyrophénones
- Tioxanthènes
- Benzamides
- Diphénylpipérines
- Oxazepines

En plus du blocage des récepteurs D_2 au niveau de l'ensemble des voies dopaminergiques, les neuroleptiques classiques possèdent d'autres propriétés pharmacologiques. Ils sont capables notamment de bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs histaminiques H_1 , les récepteurs α_1 adrénergiques et les récepteurs sérotoninergiques. La multitude des liaisons possibles entre les récepteurs et les neuroleptiques est illustrée par Stahl (17).

Ces propriétés seront responsables de nombreux effets indésirables comme notamment la vision trouble, la somnolence, la constipation, la prise de poids, le syndrome extrapyramidal et l'hypotension orthostatique.

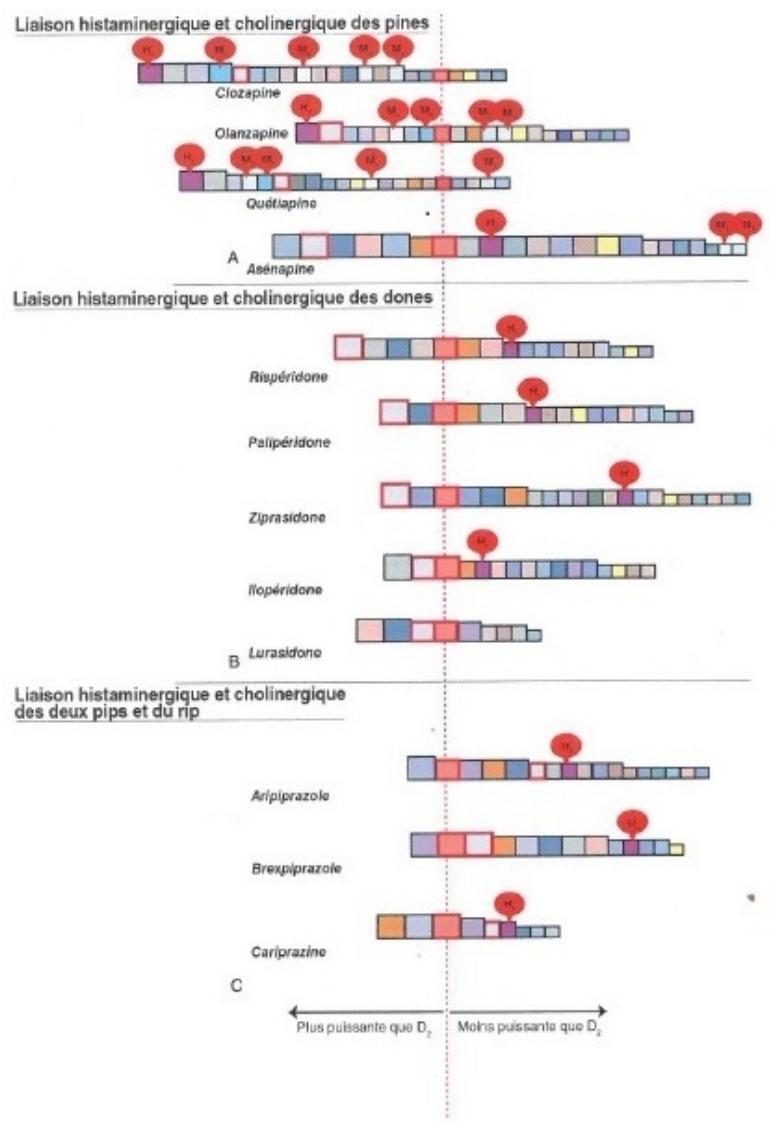


Figure 5: Exemple de liaison des neuroleptiques sur les récepteurs 5H-T. Extrait de Psychopharmacologie essentielle. S.Stahl (17)

Les neuroleptiques atypiques sont représentés par :

- clozapine
- rispéridone
- olanzapine
- quetiapine
- aripiprazole
- palipéridone

D'un point de vu clinique, les neuroleptiques atypiques sont définis par une action antipsychotique équivalente sur les symptômes positifs mais générant moins de symptômes extrapyramidaux. D'un point de vu pharmacologique, les neuroleptiques atypiques sont définis comme étant des antagonistes sérotonine-dopamine, ce qui signifie qu'ils possèdent simultanément un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} associé à un antagonisme D₂ sauf l'aripiprazole qui est la seule molécule agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques.

D'autres actions pharmacologiques peuvent être associées, elles dépendent de l'affinité avec les différents récepteurs cérébraux (tableau 1).

Receptor binding profiles of second-generation antipsychotics and haloperidol (adapted from Correll [14]).

Pharmacodynamic receptor binding profile: receptor binding affinity expressed as equilibrium constant (Ki) ^a								
Receptor	Aripiprazole	Olanzapine	Paliperidone	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Clozapine	Haloperidol
D ₂	0.66	20	2.8	3.77	770	2.6	210	2.6
5-HT _{1A}	5.5	610	480	190	300	1.9	160	1.8
5-HT _{2A}	8.7	1.5	1.2	0.15	31	0.12	2.59	61
5-HT _{2C}	22	4.1	48	32	3.5	0.9	4.8	4.7
α ₁	26	44	10	2.7	8.1	2.6	6.8	17
α ₂	74	280	80	8	80	154	15	600
H ₁	30	0.08	3.4	5.2	19	4.6	3.1	260
M ₁	6780	2.5	10,000	10,000	120	300	1.4	10,000
M ₂	3510	622	10,000	10,000	630	3000	204	10,000
M ₃	4680	126	10,000	10,000	1320	1300	109	10,000
M ₄	1520	350	10,000	10,000	660	1600	27	10,000
Receptor binding affinity relative to dopamine blockade								
Receptor	Aripiprazole	Olanzapine	Paliperidone	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Clozapine	Haloperidol
D ₂	1	1	1	1	1	1	1	1
M ₁	1027	0.13	3571	2652	0.16	115	0.01	3846
M ₂	5318	31.10	3571	2652	0.82	1153	0.97	3846
M ₃	7090	6.30	3571	2652	1.71	500	0.52	3846
M ₄	2303	17.50	3571	2652	0.86	615	0.13	3846
α ₁	39.39	2.20	3.57	0.72	0.011	1.00	0.032	6.54
H ₁	45.45	0.004	1.21	1.38	0.025	1.77	0.015	100

Based exclusively on data from human brain receptors.

^a Data represented as the equilibrium constant (Ki), i.e., nanomolar amount of the antipsychotic needed to block 50% of the receptors in vitro. A lower number denotes stronger receptor affinity and binding).

Tableau 1: Profil de liaison des neuroleptiques de seconde génération à leur récepteurs. (18)

4.2 Prévalence de la prescription des neuroleptiques en France et dans le monde

L'augmentation de la fréquence des prescriptions d'antipsychotiques dans la population générale est quasi constante dans les différentes études.

Aux USA la prescription de neuroleptiques est passée de 3,3% entre 1993 et 1998 à 6,2% entre 2005 et 2009 (19). Selon une étude française la proportion de personnes traitées par des neuroleptiques a augmenté de 7,5% de 2006 à 2009 (20).

Ainsi en 2013, la fréquence d'utilisation des antipsychotiques était estimée à 20,5 %, soit 1,2 millions d'utilisateurs (21).

Cette augmentation est due en partie à l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules induisant moins d'EI, mais aussi par l'élargissement des indications notamment chez la personne âgée (22). Avec le vieillissement de la population, cette tendance s'accentue.

4.3 Hypothèse iatrogène des troubles digestifs graves impliquant les neuroleptiques

Les neuroleptiques possèdent une grande hétérogénéité d'affinité sur les récepteurs ce qui leur confèrent un profil pharmacologique différent entraînant ainsi des effets indésirables variés. L'hypomotilité intestinale iatrogène est en grande partie due à l'activité anticholinergique des neuroleptiques, mais en plus de cette activité d'autres mécanismes (surtout s'ils sont associés dans une même molécule) peuvent être impliqués dans la survenue de TDG.

4.3.1 Implication du profil réceptologique des neuroleptiques.

a. *Implication de l'activité anticholinergique :*

L'acétylcholine est un neurotransmetteur pouvant se fixer sur des récepteurs nicotiniques et plus majoritairement les récepteurs muscariniques.

Les récepteurs muscariniques sont divisés en cinq classes (de M₁ à M₅). Ce sont les récepteurs M₁, M₃ (récepteur le plus représenté dans la paroi intestinale) et M₅ dit excitateurs, qui en activant une phospholipase C induiront la contraction musculaire. Les récepteurs M₂ et M₄ sont dits inhibiteurs de par leur action sur la protéine G. L'acétylcholine est donc le neurotransmetteur exciteur de l'intestin sur les muscles lisses et stimule les cellules Cajals, cellules qui sont à l'origine de l'automatisme des fibres lisses du tube digestif.

Tous les neuroleptiques, comme l'illustre le tableau 2, disposent d'une activité anticholinergique, plus ou moins marquée en fonction de la molécule, pouvant être à l'origine d'un syndrome atropinique.

Binding affinity of atropine and atypical and typical APDs for human muscarinic receptors in clonal cells and rat tissues

Drug	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
<i>Clonal cells</i>					
Atropine	0.2 ± 0.02	1.5 ± 0.7	0.2 ± 0.03	0.1 ± 0.03	0.6 ± 0.1
Clozapine	1.4 ± 0.3	48 ^a	7 ± 1	6 ± 0.5	5 ± 1.2
Olanzapine	2.5 ± 0.3	48	13 ± 0.8	10 ± 0.6	6 ± 0.8
Quetiapine	120 ± 35	630 ± 230	1320 ± 80	660 ± 100	2990
Risperidone	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
Ziprasidone	300 ± 4	>3000	>1300	>1600	>1600
Chlorpromazine ^a	25 ± 3	150 ± 14	67 ± 4	40 ± 3	42 ± 2
Thioridazine ^a	2.7 ± 0.3	14 ± 3	15 ± 1	9 ± 1	13 ± 1
Haloperidol	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
<i>Rot tissues</i>					
Clozapine	1.9 ± 0.4	10 ± 1	14 ± 1	18 ± 5	NA
Olanzapine	1.9 ± 0.1	18 ± 5	25 ± 2	13 ± 2	NA
Haloperidol	1475 ± 300	1200 ± 180	1600 ± 305	>1500	NA

Data from Bymaster et al. (1996, unpublished observation). NA, no rat tissue assay available for M₅ receptors.

Tableau 2 : affinité de l'atropine et des neuroleptiques typiques et atypiques. (23)

Le tableau clinique du syndrome atropinique associe mydriase, vision trouble, bouche sèche, nausées, difficulté à uriner, tachycardie et constipation. Au niveau du système digestif, cet effet est responsable d'une diminution des sécrétions digestives et d'une diminution du péristaltisme pouvant évoluer vers une distension colique due à une stase sectorale (24) (25). L'association de plusieurs médicaments à propriétés atropiniques entraîne une addition d'effets atropiniques, on parle alors de charge atropinique. Ce concept est basé sur :

- La puissance de l'effet atropinique qui varie entre les différentes molécules ayant une activité antimuscarinique.
- L'association de plusieurs molécules ayant des effets atropiniques ce qui entraîne une addition de ces effets.

Il existe plusieurs échelles d'évaluation de la charge atropinique (26). L'échelle des médicaments anticholinergique (ADS) (Annexe 1) (27) semble la plus exhaustive.

b. Implication de l'activité antisérotoninergique :

La pharmacologie de la sérotonine (5-HT) au niveau du tractus gastro intestinal a été au centre de nombreuses recherches pendant plusieurs années depuis que Viali et Erpamer ont montré que l'intestin était une importante source de sérotonine. Celle-ci semble être impliquée dans la physiopathologie de survenue de certains troubles digestifs graves (28).

Dans le tube digestif, les cellules entérochromaffines agissent comme des transmetteurs sensoriels répondant à la pression mécanique en secrétant de la 5-HT directement dans la paroi intestinale et initient ainsi le péristaltisme et les sécrétions reflexes (29). La 5-HT libérée affecte les neurones entériques et les cellules effectrices (muscles lisses et entérocytes) grâce à la présence de nombreux récepteurs. Les récepteurs à la sérotonine jouant sur la fonction motrice de l'intestin sont les récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ et 5-HT₇ (30). Leur distribution et leur réponse à la stimulation sont résumées dans le tableau 3

Récepteurs	5-HT _{1A}	5-HT _{1B/D}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₇
Distribution dans intestin	Neurone entérique	Neurone entérique	muscle lisse	muscle lisse longitudinal	Neurone entérique	Neurone entérique, muscle lisse, enterocytes	Neurone entérique, entérocytes
réponse fonctionnelle à la stimulation	↓ transmission	relaxation gastrique	contraction	contraction	↖ la transmission ↖ sécrétion	relaxation ↖ la transmission ↖ sécrétion	relaxation

Tableau 3 : Distribution dans l'intestin des récepteurs à la sérotonine, adapté de : Pharmacology of serotonin : what a clinician should know. De Ponti F(28).

Il a été démontré qu'une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT₃ diminue la sensibilité viscérale et le péristaltisme, et augmente la compliance colique et l'absorption intestinale aboutissant à la diminution du transit. (31)(32)(33).

Au sujet du récepteur 5-HT₄, son inhibition induirait une diminution du transit et des sécrétions intestinales alors que sa stimulation serait impliquée dans l'activation du transit. Cette activité est mise à profit au sein du prucalopride, molécule mise sur le marché en 2015 indiquée dans le traitement des constipations chroniques chez l'adulte lorsque les laxatifs n'ont pas été efficace (34).

Le blocage des récepteurs 5-HT₇ augmenterait le seuil de pression pour déclencher le péristaltisme et diminuerait la compliance de la paroi intestinale (35).

L'antagonisme des récepteurs 5HT₂ et 5HT₃ réduit le péristaltisme intestinal, les sécrétions, la nociception et la sensibilité intestinale à la distension. Pour illustrer cette activité, une étude *in vivo* comparant les liaisons des neuroleptiques sur les différents récepteurs neuronaux montre que les neuroleptiques ont une forte affinité pour les récepteurs HT2. En effet, dans cette étude, les neuroleptiques de secondes génération (NLSG) occupent des récepteurs neuronaux centraux avec un l'ordre de puissance

suivant : 5-HT₂ > D2 > D1 > muscarinique tandis que les neuroleptiques de première génération (NL1G) tel que l'haloperidol ont l'ordre de puissance suivant : D2 > 5HT₂ > D1 > muscarinique (Tableau 4).

Tableau 4 : Inhibition in vivo des récepteurs neuronaux par les neuroleptiques (23)

Inhibition of in vivo radioligand binding to neuronal receptors by antipsychotic agents in rat brain

Compound	DA D ₁	DA D ₂	5-HT ₂	Muscarinic
<i>ED₅₀, mg/kg ip (μmol/kg)</i>				
Olanzapine	15 (48)	0.6 (2)	0.15 (0.48)	10 (32)
Clozapine	70 (214)	20 (61)	2.2 (6)	>30 (137)
Risperidone	>3 (>7)	0.2 (0.49)	0.1 (0.24)	>3 (>7)
Quetiapine	>40 (>80)	25 (50)	7 (14)	>40 (>80)
Ziprasidone	>30 (>72)	5 (12)	0.5 (1)	>30 (>72)
Haloperidol	>10 (>26)	0.12 (0.32)	1.6 (4)	>3 (>8)
Chlorpromazine	>10 (>28)	0.5 (1)	1.1 (3)	30 (84)
Thioridazine	>30 (>62)	>30 (>62)	4 (8)	>10 (>21)

The occupancy of antipsychotic agents at dopamine D₁ and D₂, 5-HT₂ and muscarinic receptors was determined in neostriatum, neostriatum, frontal cortex and hippocampus, respectively. The ED₅₀ values were determined in groups of five rats using three to five doses of drugs. Data from Zhang and Bymaster (1999).

c. *Implication de l'activité anti dopaminergique :*

Le blocage de la dopamine en plus d'être la principale cause responsable de l'activité des neuroleptiques joue également un rôle dans la diminution du péristaltisme. En effet la dopamine améliore la perfusion mésentérique car à faible dose elle a un effet vasodilatateur via les récepteurs DA₁ (36). L'inhibition de la vasodilatation mésentérique peut ainsi jouer un rôle supplémentaire dans l'ischémie digestive.

d. *Implication de l'activité antihistaminique*

Certains neuroleptiques possèdent une activité antihistaminique, ce qui pourrait accentuer l'hypomotilité digestive en induisant une sédation et une vie sedentaire avec diminution de l'activité physique. La clozapine est le neuroleptique qui possède la plus grande affinité pour les récepteurs H1 suivi de l'olanzapine et de la quetiapine (37) (17).

4.2.2 Impact de l'association de molécules

- Association de neuroleptiques :

La polypharmacie de neuroleptiques semble être une pratique clinique courante consistant à prescrire simultanément plusieurs neuroleptiques (38)(39)(40).

Elle serait un facteur de risque de survenue de troubles digestifs graves. En effet dans une étude française menée sur la base nationale de pharmacovigilance, 51,4% des patients ayant une colite ischémique étaient traités par une polythérapie de neuroleptiques. De plus, il a été rapporté que dans les cas d'iléus fatal, 55,6% des patients étaient également exposés à une association de neuroleptiques (41). Dans leur étude, Brooks et al constatent des taux de constipation significativement plus élevés chez 10% des patients traités par polythérapie de neuroleptiques versus monothérapie (42). Le résultat de ces études s'explique probablement par l'accumulation d'effets anticholinergiques, anti sérotoninergiques, anti dopaminergiques retrouvés chez ces patients traités par plusieurs neuroleptiques.

Cependant deux études démontrent le contraire ; l'étude d'E. Palmer étudiant l'apparition de troubles digestifs chez des patients traités par clozapine, ne montre pas de différences entre les patients traités par la clozapine en monothérapie et ceux recevant de la clozapine et d'autres neuroleptiques (43). De même dans l'étude de T. Koizumi et al., il n'y a pas de différence significative entre les patients recevant une polypharmacie de neuroleptiques (39,6%) et ceux en monothérapie (32,2%)(44). Néanmoins, les résultats de ces études sont à interpréter avec précaution du fait du nombre restreint de patients

- Association de neuroleptiques à d'autres psychotropes :

Les neuroleptiques sont amenés à être prescrit en association avec d'autres molécules psychotropes, notamment les antidépresseurs et les anxiolytiques. En effet, l'efficacité insuffisante des antidépresseurs chez presque deux tiers des patients dépressifs incite de plus en plus de psychiatres à prescrire des neuroleptiques en complément des

antidépresseurs. Même si en France peu de molécules sont autorisées à ces fins (quetiapine, cyamémazine) certains n'hésitent pas à s'inspirer de ce qui se fait aux Etats-Unis. Une récente étude montre que l'association de neuroleptiques améliore la réponse aux antidépresseurs mais que la qualité de vie des patients n'est pas améliorée du fait de la survenue d'effets indésirables (45). Les neuroleptiques sont aussi largement utilisés dans les états d'agitation du sujet dément, les états confusionnels ou chez les patients anxieux non délirants et ainsi associés aux anxiolytiques (46). Pourtant la sur prescription de ces molécules est délétère pour le patient et plus particulièrement chez la personne âgée. C'est pourquoi, l'utilisation des psychotropes chez les personnes âgées a fait l'objet d'un rapport par la HAS visant à améliorer la prescription de ces molécules chez les personnes âgées (47).

- Association de neuroleptiques à d'autres molécules

Les neuroleptiques peuvent être associés à une polypharmacie de médicaments non neuroleptiques. En effet pour faire face aux effets parkinsoniens induits par les neuroleptiques, des molécules dites correctrices de ces effets sont adjointes au traitement de base. La tropatépine ou le trihexyphenidyle sont ainsi retrouvés chez de nombreux patients. La prescription de ces molécules, conformément aux recommandations, est justifiée quand :

- Un signe clinique apparaît ;
- Un antipsychotique est connu pour entraîner des effets neurologiques (48).

La correction des effets indésirables due aux neuroleptiques est fondamentale, car elle conditionne l'adhésion du patient au traitement et favorise l'observance. Néanmoins, les médicaments correcteurs ne sont pas dénués d'effets indésirables. Ils peuvent induire, de par leur activité anti cholinergique, une charge atropinique importante pour le patient, provoquant des effets indésirables de type atropinique et favorisant le développement de TDG (49).

Il a été montré que la proportion des patients sous correcteurs est plus importante que celle estimée par les recommandations (10 à 20% selon la conférence de consensus

française de 1994) (48)(50). Cela pourrait être expliqué d'une part par une dérive dans les habitudes de prescription, avec une fréquence d'utilisation des anticholinergiques liée au nombre de neuroleptiques prescrits (22), et d'autre part par l'abus de ces molécules. En effet des cas d'abus ont été décrits en Grande Bretagne chez les patients psychotiques recherchant les propriétés stimulantes et euphorisantes (51).

Dans l'étude de Peyrière & al, 68,4% des patients ayant une nécrose intestinale ont un médicament ayant une activité anticholinergique en plus de leur traitement neuroleptique (31). Les principaux facteurs de risque d'iléus démontrés dans l'étude de Nielsen & al sont dans l'ordre les antidépresseurs tricycliques, les opioïdes, la clozapine, les neuroleptiques de première génération, le sexe féminin, puis viennent ensuite les traitements par des anticholinergiques (37) .

D'autres mécanismes tels que l'action anti histaminique ou anti sérotoninergique sont aussi responsables aussi de complications gastro intestinales (31). Leurs associations aux neuroleptiques chez une population plus à risque de troubles intestinaux est un facteur supplémentaire d'apparition de TDG.

Actuellement environ 30 à 50% des patients admis en psychiatrie rencontrent des troubles lié à l'abus de substance (alcool, cannabis, opiacés) (52). L'association entre le traitement substitutif et les neuroleptiques n'est donc pas rare. Une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacodynamique est à prévoir, les opiacés de par leur mode d'action sur les récepteurs μ diminuent le tonus et le péristaltisme. Cet effet s'additionne à ceux provoqués par les neuroleptiques et majore donc le risque d'apparition de TDG. Il est à noter cependant que cette interaction n'est pas notifiée dans les bases de données médicales telle que Theriaque ou Vidal.

4.3 Etat des lieux des troubles digestifs graves induits par les neuroleptiques

Plusieurs études s'accordent à dire que la constipation induite par les neuroleptiques peut potentiellement évoluer vers des cas graves voir mortels. L'évolution vers l'iléus, l'occlusion intestinale, la colite ischémique, le mégacôlon et le décès ne sont pas rares chez les patients traités par les neuroleptiques. Dans une étude rétrospective chez des patients traités par neuroleptiques, plus d'un tiers des patients étaient constipés ce qui souligne la forte prévalence des neuroleptiques à la constipation, et dans 50% de ces cas, la constipation était sévère puisque non résolutive après l'utilisation de laxatif (12). Dans l'étude de Peyrière & al, sur les 38 patients ayant présentés un colite ischémique provoquée par les neuroleptiques, 14 sont décédés et 13 ont présenté des séquelles persistantes (31). D'autres complications sont rapportées suite à l'utilisation de neuroleptiques, notamment des cas d'iléus.

Cette problématique des troubles digestifs graves sous neuroleptique est à mettre en regard avec la difficulté de dépistage de ces troubles en milieu psychiatrique. Sur les 503 patients schizophrènes d'une étude japonaise, seulement 184 ont été diagnostiqués constipés (53). Cinquante-six pourcent étaient conscients de l'être et 18,5% l'ont rapporté à leurs médecins (15).

Ainsi cette étude appuie l'hypothèse que ces troubles sont peu notifiés ce qui pourrait avoir pour conséquence la gravité de l'effet. Peu d'études comparent le risque de constipation entre les différents neuroleptiques de par la sous notification de la constipation comme effet indésirable. Malgré la faible notification des effets anticholinergiques, le taux de constipation serait plus élevé avec la clozapine (21,3%), la zotépine (39,6% mais non commercialisée en France) et l'halopéridol (14,6%) qu'avec les autres neuroleptiques (tableau 5) .

Tableau 5 : Prévalence de la constipation dans les essais clinique randomisés des agents antipsychotiques. Ozbilem and Adams (42)

Compounds	N	RCTs	% (95% CI)
Placebo	877	18	10.4 (8–12)
Haloperidol	998	18	14.6 (13–17)
Amisulpride	205	3	11.7 (6–17)
Clozapine	61	1	21.3 (13–33)
Olanzapine	275	5	9.8 (7–14)
Quetiapine	824	5	7.6 (6–10)
Risperidone (D)	20	2	4.8 (3–7)
Risperidone	2060	12	12 (11–14)
Sertindole	157	1	10.8 (7–17)
Ziprasidone	301	2	9.6 (7–13)
Zotepine	164	3	39.6 (32–47)

En somme, à l'exception de certains cas rapportés dans la littérature, la problématique des troubles digestifs graves sous neuroleptiques reste peu abordée et les recherches peu approfondies. Il est donc utile et important de pouvoir caractériser la survenue de ces troubles, pour cela une étude française des cas de troubles digestifs graves induits par les neuroleptiques a été entreprise.

4.4 Matériel et Méthode

Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale pharmaco-épidémiologique portant sur les cas Français notifiés au réseau des CRPV (Centre Regional de pharmacovigilance) français et enregistrés dans la base française de pharmacovigilance, sur la période du 01/01/1986 au 30/06/2017. Cette étude vise à décrire et caractériser les TDG induits par les neuroleptiques.

Les troubles digestifs graves ont été identifiés à l'aide du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Il s'agit d'un dictionnaire de terminologie médicale standardisé destiné à faciliter, sur le plan international, le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain. Le dictionnaire MedDRA est développé par un groupe d'expert International de la Conference en Harmonisation (ICH), il est disponible à tous pour utilisation lors de l'enregistrement, de la documentation, de la surveillance des produits médicaux, à la fois avant et après qu'un produit ait été autorisé sur le marché. Il contient une série de termes catégorisant l'information médicale. Cette classification MedDRA s'organise en cinq niveaux de hiérarchie allant de la Classification par *System Organ Class* (SOC), les Groupes de Termes de Haut Niveau (HLGT), les Termes de haut Niveau (HLT) les Termes Préférentiels (PT) et les Termes de Plus Bas Niveau (LLT).

Critères de sélection des cas :

En se basant sur les effets indésirables digestifs graves rapportés dans la littérature nous avons inclus les cas comprenant un effet indésirable appartenant à un des High HLT suivant:

- Troubles ano-rectaux
- Troubles gastro-intestinaux
- Hémorragie gastro-intestinales

- Troubles inflammatoires gastro-intestinaux
- Trouble de la motricité et de la défécation
- Sténoses et occlusions gastro-intestinales
- Ulcération et perforation gastro-intestinales
- Troubles vasculaires gastro-intestinaux
- Troubles péritonéaux

Les cas d'EI devaient comporter au moins un médicament appartenant à la classe ATC des neuroleptiques N05A (classification Anatomique Thérapeutique et Chimique).

Critères d'exclusion des cas :

Les cas ne répondant pas aux critères de gravités (décès, effet ayant mis en jeu le pronostic vital, effet engendrant des séquelles, motif d'hospitalisation et autres situations médicales graves) ont été exclus.

Les cas rapportant les effets indésirables suivants ont été exclus :

- Diarrhées
- œsophagites
- Troubles digestifs sans autres informations
- Thromboses rétropéritonéales
- Fibroses péritonéales.

Les cas impliquant le lithium comme seul substance antipsychotique ont été exclus.

Pour chaque notification les données suivantes ont été collectées et analysées : âge, sexe, traitement neuroleptique, indications, type d'effet indésirable digestif, gravité, délais d'apparition, association à d'autres traitements, présence de traitement préventif et prise en charge de l'EI quand ces informations étaient disponibles.

4.5. Résultats

4.5.1 Caractéristique générales :

Sur la période d'étude, 448 cas de TDG correspondant à 637 effets indésirables ont été répertoriés, ce qui représente 2,3% des cas d'EI associés aux neuroleptiques en France. En 1986 le nombre de cas était de 4, contre 36 en 2016, laissant présager une progression croissante. (Figure 6).

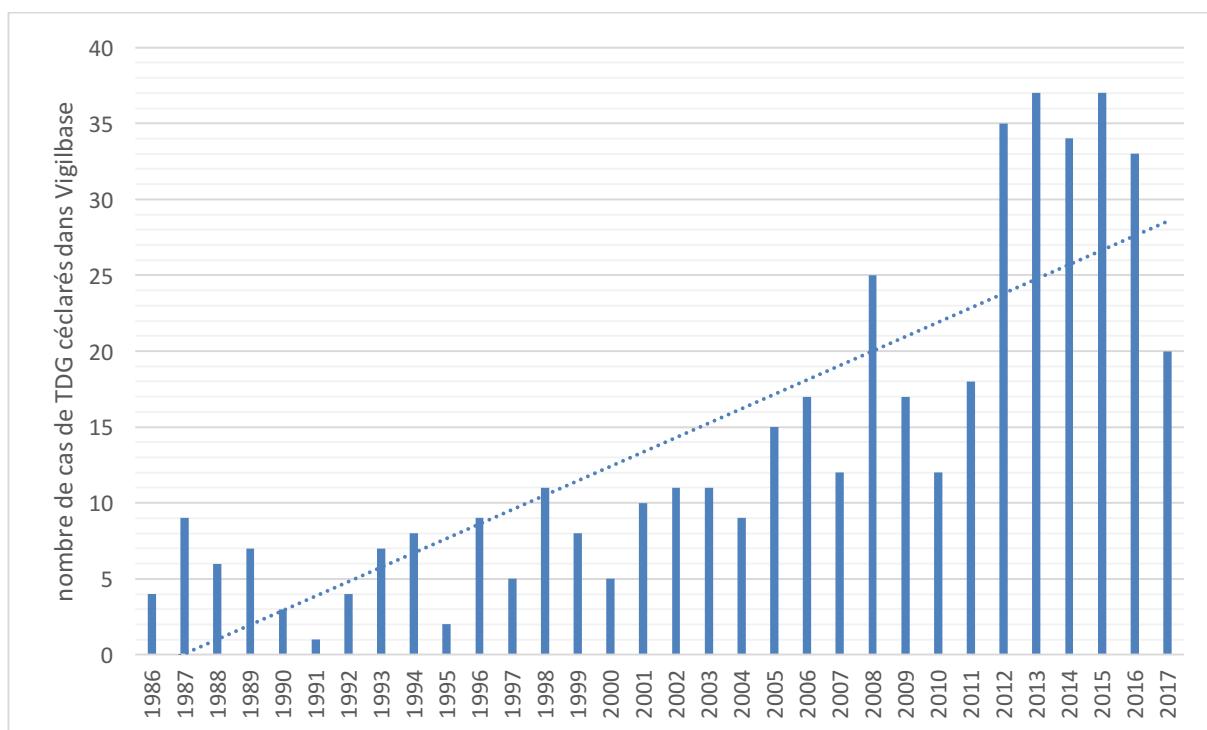


Figure 6 : Evolution du Nombre de TDG français sous neuroleptiques enregistrés dans Vigibase® depuis 1986.

L'âge moyen des patients était de 51,6 ans et les hommes représentaient la majorité des patients (55,8%). Un antécédent de troubles digestifs était rapporté dans 14,1% des cas et une vie sédentaire dans 12,9% des cas (Tableau 6). La majorité des cas ont été déclarés par des médecins (77,5%) et 18,9% par d'autres professionnels de santé.

Tableau 6	
<u>Nombre de cas :</u>	
femme (%)	44,2
homme (%)	55,8
Age moyen (années)	51,6
Délais médian d'apparition (mois)	1
Sédentarité (%)	12,9
Troubles digestifs déjà présent (%)	14,1
Type de déclarants	
Médecin (%)	77,5
Pharmacien (%)	17,1
Autres professionnel de santé (%)	1,8
Utilisateurs (%)	3,6

Tableau 6 : Caractéristiques épidémiologiques

Sur les 448 cas de TDG, 61 ont provoqué un décès, 53 ont mis en jeu le pronostic vital, 7 ont provoqué une invalidité, 264 étaient responsables d'une hospitalisation et 63 étaient étiquetés comme une « autre situation médicalement grave ». (Figure 7)

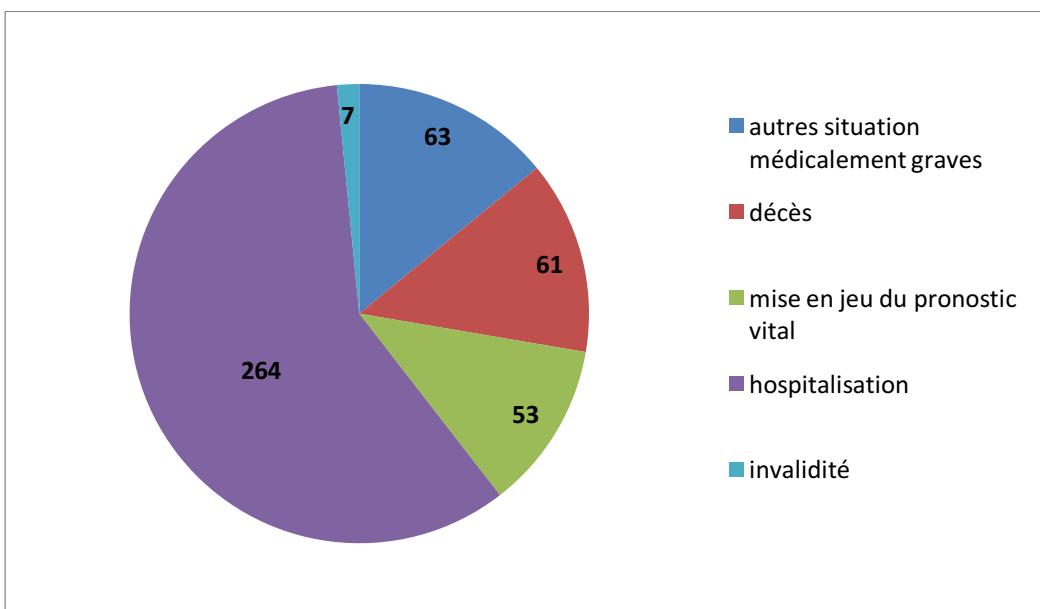


Figure 7 : Répartition des cas en fonction de leur gravité (n=448 cas).

4.5.2 Typologie des effets rapportés.

Sur les 448 cas de l'étude, 637 effets ont été rapportés et leur délai médian d'apparition était de 1 mois après l'initiation d'un traitement neuroleptique ou la modification (augmentation de posologie ou ajout d'un neuroleptique) de la prescription. Parmi les effets les plus représentés ont été retrouvés : une occlusion intestinale (149 cas), une constipation (131), un iléus paralytique (67), une colite ischémique (46), un fécalome (25), une colite nécrosante (23), une colite inflammatoire (17), une nécrose intestinale (23), une dilatation intestinale (19). D'autres effets tels que douleurs abdominales, vomissements, flatulences, méléna ont également été retrouvés. (Figure 8).

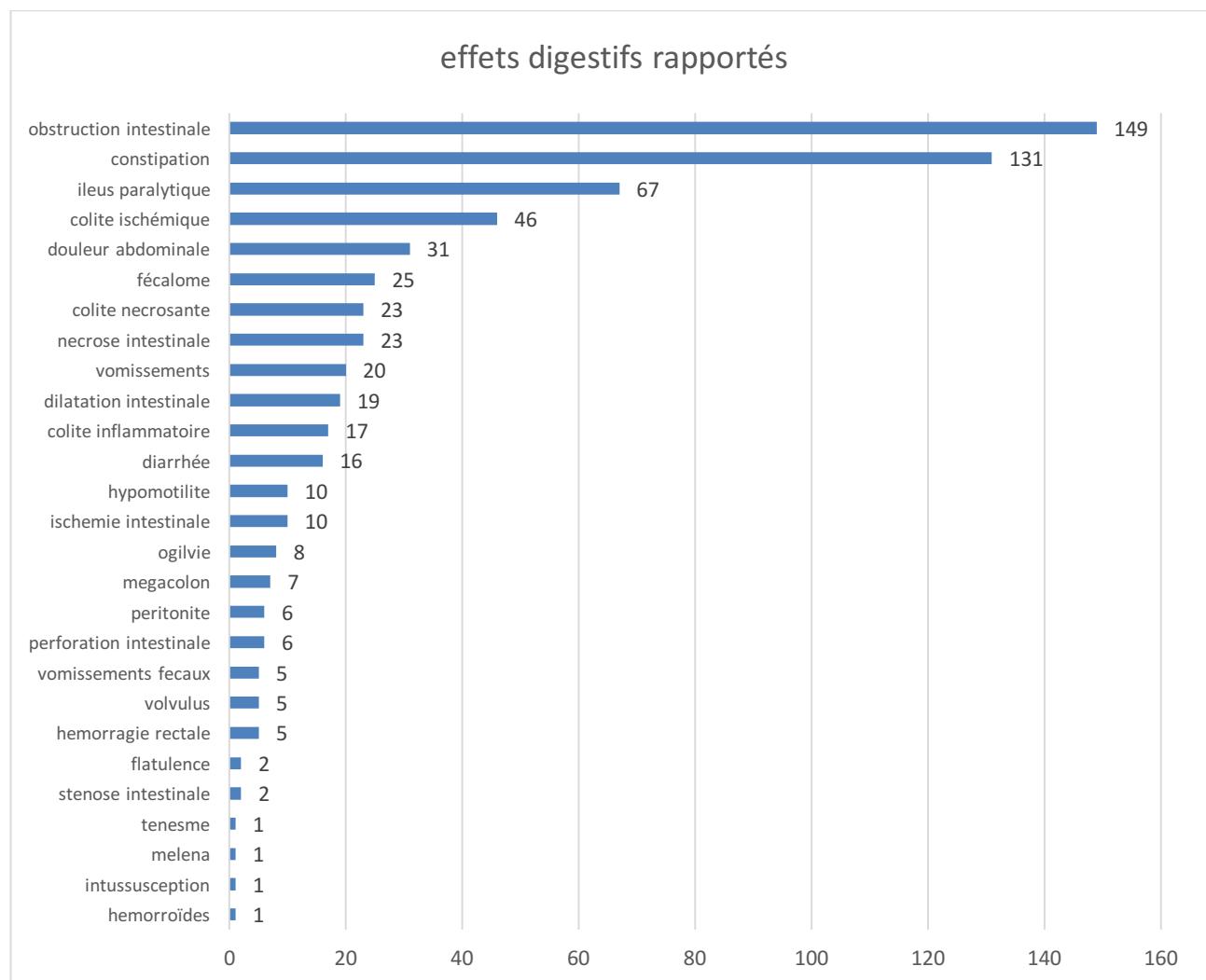


Figure 8 : Effets digestifs rapportés (n=637 effets indésirables)

Ces effets ont entraîné des complications, induisant une prise en charge chirurgicale avec colectomie dans 51 cas et colostomie pour 14 patients. D'autres complications non digestives ont aussi été retrouvées : 6 cas d'arrêt cardiaque, 6 cas de choc hypovolémique et 16 cas de sepsis.

Sur l'ensemble des TDG codés, plus de 62% étaient en cours de résolution ou résolus au moment de la notification, 9,7% étaient résolus avec séquelles ; 5,2% n'étaient pas résolus, et 4,7% des EI étaient d'issue inconnue.

Un cluster de 16 cas d'exposition in utero a été identifié avec des effets sur les nouveaux nés similaires à ceux retrouvés chez les adultes dont 7 cas d'iléus, 3 cas d'occlusions intestinales, 1 cas de perforation intestinale, 1 cas de trouble de transit, 1 cas d'hématémèse, 1 cas de constipation et 2 cas de malformations intestinales. Tous les effets étaient d'évolution favorable exceptés 2 qui ont conduit à des séquelles.

4.5.3 Les médicaments impliqués

a. *Implication des neuroleptiques*

Dans 69,2% des cas, un neuroleptique de 1^{ère} génération était impliqué. Les molécules les plus associés aux TDG étaient la cyamemazine (14,8%), l'halopéridol (12,9%) et la loxapine (11,3%) (Figure 9). Pour les neuroleptiques de seconde génération, la clozapine (8,8%), la rispéridone (8,6%) et l'olanzapine (6,44%) étaient les molécules les plus représentées.

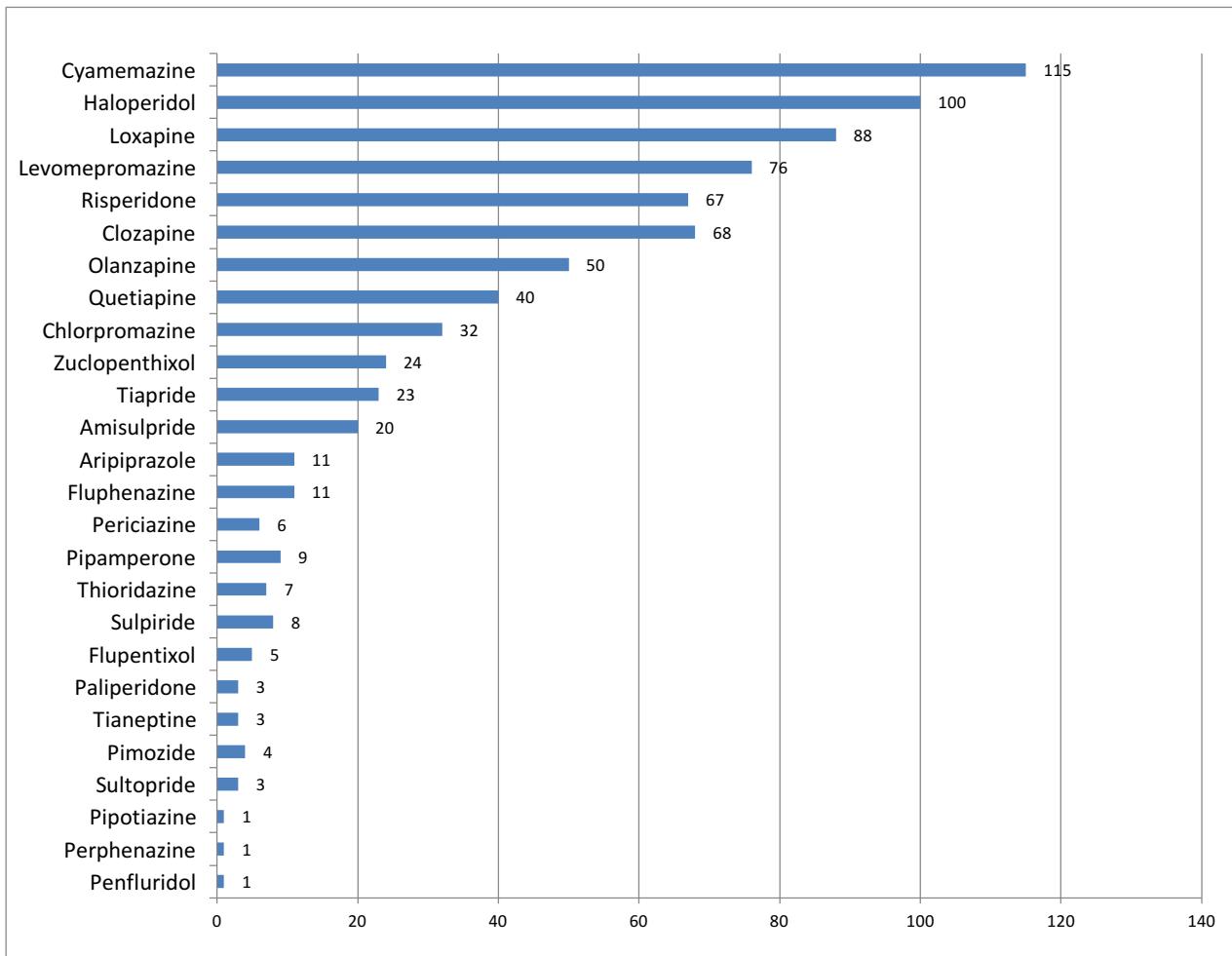


Figure 9 : Neuroleptiques impliqués dans les 448 cas de TDG (n = 776)

D'un point de vu chimique, la classe des phénothiazines (ATC N05AA), était la classe majoritairement retrouvée (32,6%) suivie de la classe regroupant les oxazepines, les diazepines, les thiazepines et les oxepines, (ATC N05AH) (28,9%). Cette classe regroupe la loxapine mais aussi des neuroleptiques de seconde génération comme la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone. (Figure 10).

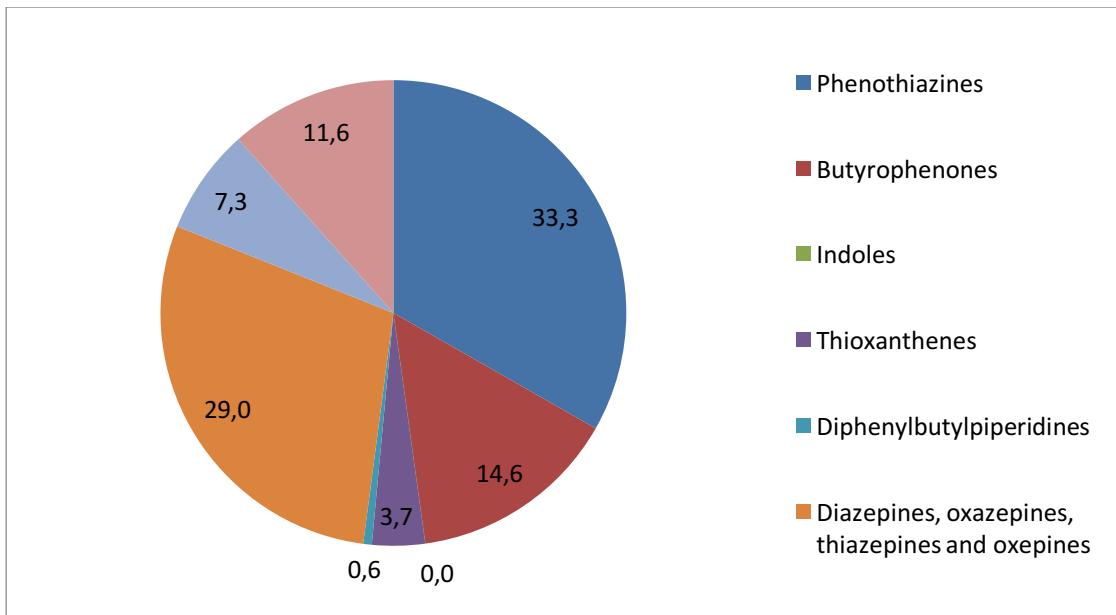


Figure 10 : Répartition en pourcentage des neuroleptiques prescrits par famille chimique.

Les neuroleptiques impliqués dans les cas de TDG ont évolué en fonction des années.

De 1986 à 2005 les neuroleptiques associés aux TDG étaient quasi exclusivement représentés par les neuroleptiques de 1ere génération. Les années suivantes, les neuroleptiques de seconde génération étaient plus souvent impliqués dans les TDG. Dans la moitié des cas ils étaient associés aux neuroleptiques de 1ere génération. (Figure 11)

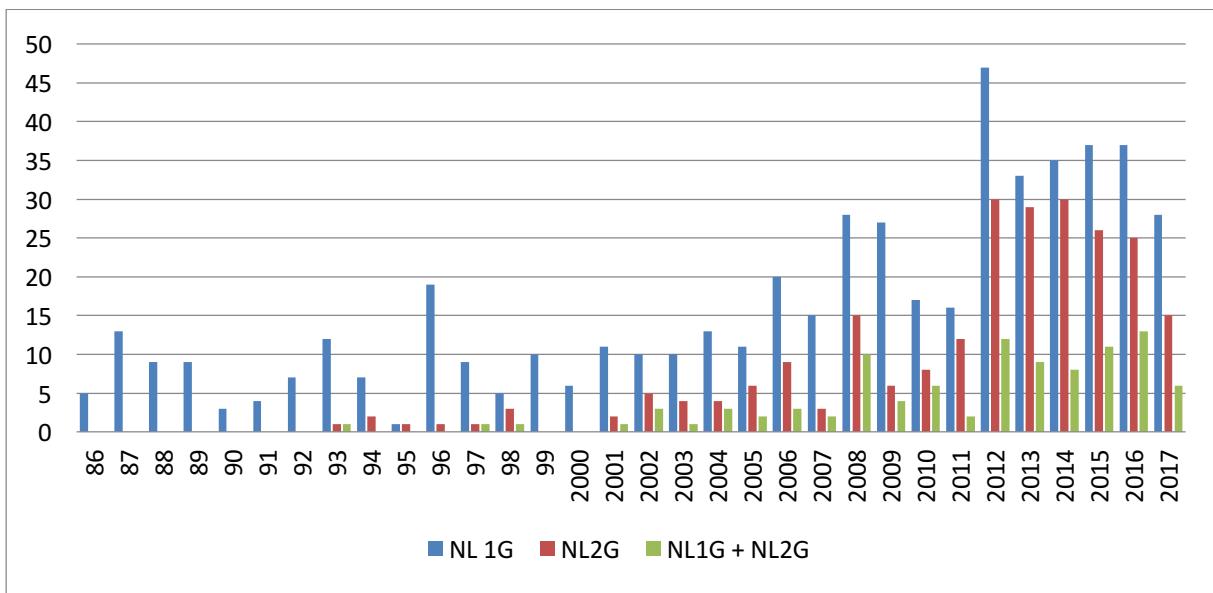


Figure 11 : Type de neuroleptiques impliqués dans les cas en fonction des années.

Dans 50,9% des cas, les patients étaient exposés à au moins deux neuroleptiques avec une moyenne par patients de 2,4 neuroleptiques par patients. (Tableau 7)

Nombre de neuroleptiques impliqués par cas	Nombre de cas
1 neuroleptique	220
2 neuroleptiques	154
3 neuroleptiques	52
4 neuroleptiques	15
5 neuroleptiques	7

Tableau 7 : nombres de cas en fonction du nombre de neuroleptiques prescrits (n= 448).

Sur les 228 patients traités par au moins un neuroleptique, 96,6 % des patients avaient au moins un NL1G et 46,9% des patients avaient au moins un NL2G. L'association

entre NL1G et NL2G a été retrouvée dans 43,4% des cas. La cyamemazine et l'halopéridol sont les 2 molécules les plus souvent associées avec les NL2G.

b. Implication des médicaments non neuroleptiques :

Soixante-huit pourcent des patients avaient une association médicamenteuse pouvant potentialiser le risque d'hypomotilité digestive. En effet 277 patients avaient en plus de leur traitement neuroleptique un médicament à composante anticholinergique, 89 un médicament à composante antihistaminique et 37 un médicament à composante anti sérotoninergique. Neuf patients étaient traités par l'association de ces 3 classes médicamenteuses. Dans notre étude, nous avons pu dénombrer 38 molécules anticholinergiques différentes dont l'hydroxyzine, molécule considérée comme une molécule à composante antihistaminique du fait de son mode d'action principal (54).

Cinquante-trois pourcent des patients traités par des anticholinergiques avaient plus d'une molécule prescrite.

Les molécules les plus souvent impliquées étaient la tropatépine, la trihexyphénidyle et l'acide valproïque (Figure 12).

Molécules anti cholinergiques (n=495)

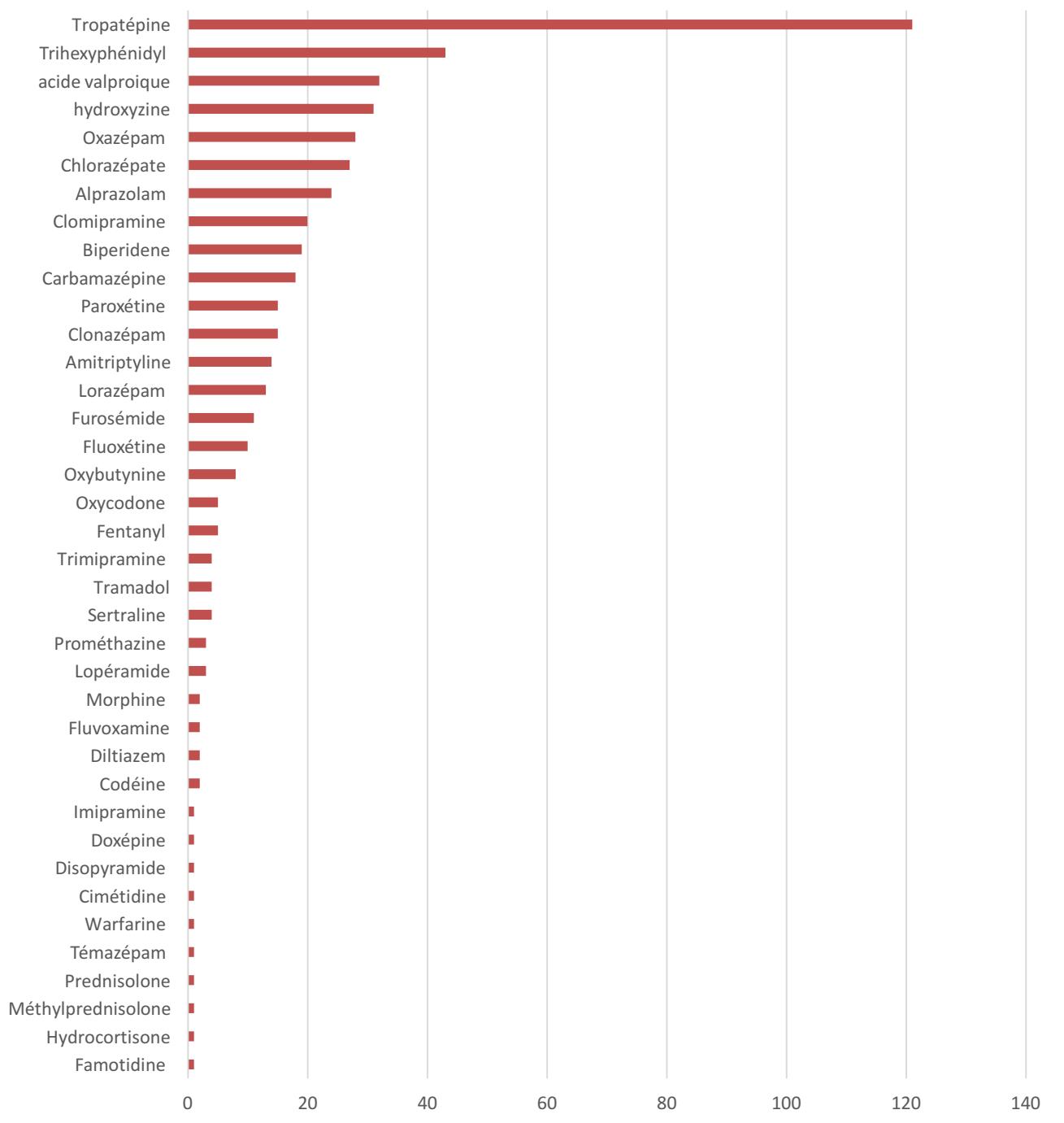


Figure 12 : Molécules à composante anti cholinergiques non neuroleptiques.

Répartition des molécules en fonction de leur potentiel anti cholinergique (n = 495)

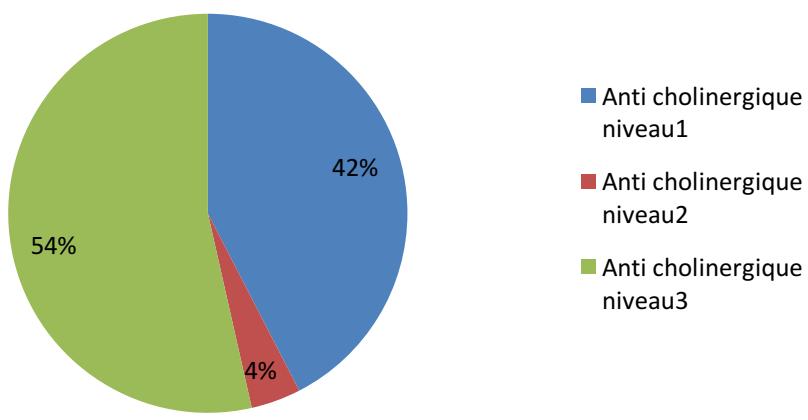
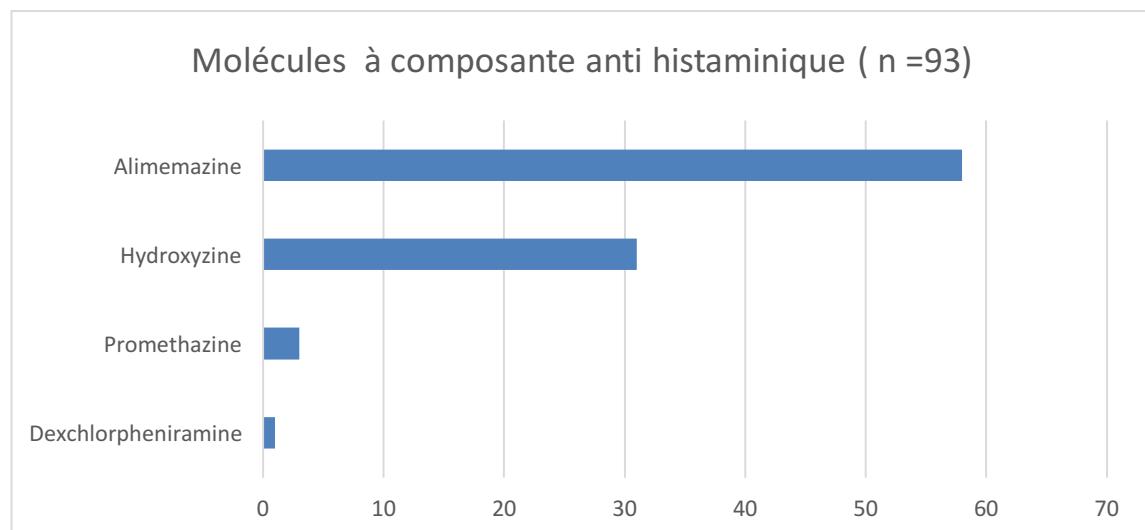


Figure 13 : Répartition des médicaments en fonction de leur potentiel anticholinergique selon la classification ADS (Annexe 1)

Au total 495 médicaments à composante anticholinergique ont été prescrits. 54% de ces molécules avaient une activité anti cholinergique de niveau 3 contre 42% de niveau 1. (Figure 13).

Pour les molécules anti histaminique c'est l'alimemazine et l'hydroxyzine qui sont les molécules les plus souvent impliquées (Figure 14).

Figure 14 : Molécules à composante anti histaminique non neuroleptiques.



Enfin pour les molécules anti sérotoninergique se sont les antidépresseur tel que la paroxétine et la fluoxétine qui sont le plus retrouvées (Figure 15).

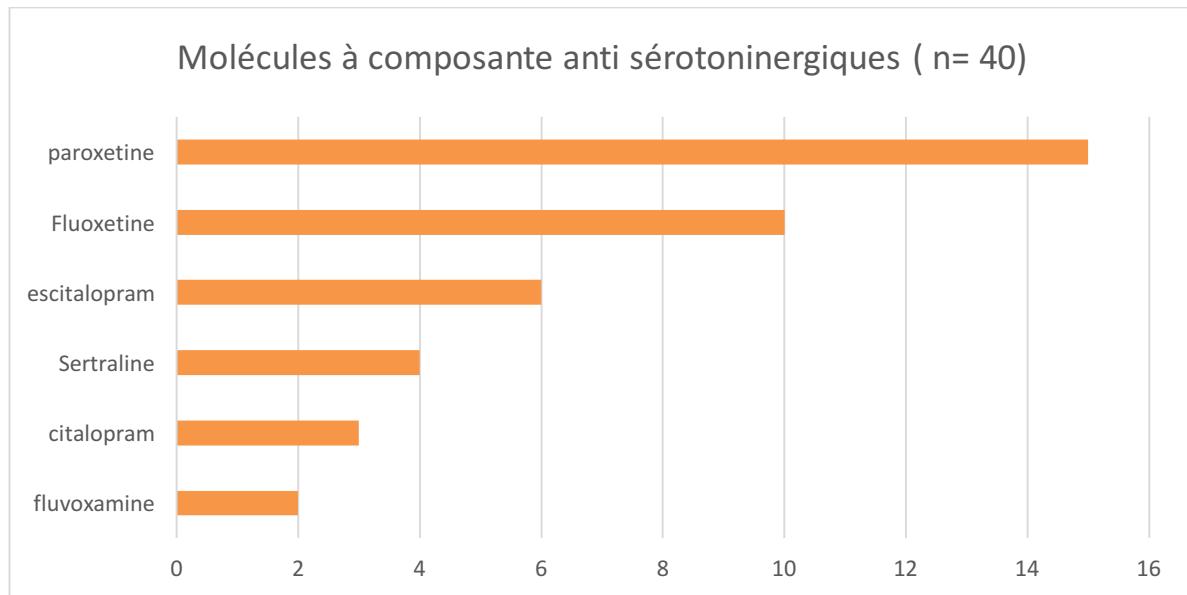


Figure 15 : Molécules à composante anti sérotoninergiques non neuroleptiques »

4.5.4 Prise en charge et prévention :

a. *Prise en charge*

Une prise en charge des effets a été mentionnée pour 187 patients.

Les différents moyens de prise en charge ont été les suivant :

- La modification du traitement neuroleptique dans 158 cas dont 132 consistent en l'arrêt d'au moins un neuroleptique et 28 consistent à la diminution de posologie d'au moins un neuroleptique.
- Laxatifs (86)
- Lavements (106)
- Hydratation (26)
- Evacuation manuelle (18)
- Aspiration par sonde nasogastrique (23)
- Colo exsufflation (17)

b. *Prévention*

Un recours à un traitement préventif de la constipation a été rapporté dans seulement 16,6% des cas. Le traitement préventif est la plupart du temps un traitement médicamenteux à base de laxatifs (96,3%). Dans 90% des cas il s'agit de laxatifs osmotiques, 13% des laxatifs de tests et 12 % des laxatifs lubrifiants. Il n'existe pas d'information concernant les mesures hygiéno-diététiques.

4.6 Discussion

La schizophrénie est une maladie mettant en jeu le pronostic vital des patients, l'excès de mortalité par rapport à la population générale est due à la combinaison de l'augmentation du taux de suicide et un taux de décès plus important par cause naturelle (11). Parmi ces causes, les maladies cardiovasculaires sont en tête mais d'autres troubles somatiques sont également responsables de décès. La constipation, et de manière plus précise les TDG, représentent également un problème de santé majeur dans le milieu psychiatrique puisque de plus en plus de cas de décès liés aux TDG sont rapportés dans la littérature (43)(55)(56)(57). Cette problématique est difficile à évaluer et sous-estimée de par sa nature multifactorielle et peu d'études détaillent les caractéristiques de ces troubles.

Dans notre travail, nous rapportons des cas d'effets indésirables digestifs graves chez le patient traité par neuroleptiques avec 11,8% des cas ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital et 13,6% des cas ayant eu pour conséquence un décès. L'augmentation de ces cas rapportés est à mettre en parallèle de la prescription croissante des neuroleptiques dans le monde et à l'élargissement des prescriptions aux populations d'âges extrêmes (58). Une meilleure connaissance des EI induits par ces molécules est alors d'autant plus importante.

Les TDG rapportés dans cette étude apparaissent avec un délai médian d'un mois. Bien que des cas de TDG complexes tels que l'occlusion intestinale, l'iléus, les nécroses intestinales, ou péritonite avec perforation du colon aient été rapportés en nombre non négligeable, les cas de constipation avec fécalome sont les plus présents dans notre travail. Cette constipation induite par les neuroleptiques peut potentiellement évoluer vers des cas graves mettant en jeu le pronostic vital et semble être un effet indésirable trop souvent banalisé chez les patients atteints de troubles psychiatriques. La précocité de survenue de ces troubles met en exergue une nécessité de surveillance précoce du patient traité par neuroleptiques. Comme le préconise Dan Cohen pour la clozapine, l'hypomotilité digestive doit être surveillée au même titre que l'agranulocytose de manière hebdomadaire (59).

Notre travail a également suggéré que tous les neuroleptiques peuvent être pourvoyeurs de troubles digestifs graves, avec une prédominance pour les neuroleptiques de première génération. Ces résultats sont à mettre au regard de l'évolution des prescriptions dans le temps. En effet, ils concordent avec une longue prédominance du marché des neuroleptiques de première génération jusqu'en 1991, date de la mise sur le marché de la clozapine en France et point de départ des neuroleptiques de seconde génération dont la prescription connaît une constante augmentation (22). Ces résultats sont également à mettre en regard des recommandations actuelles des experts français et internationaux qui préconisent de prescrire un neuroleptique atypique en première intention (60) (61) ce qui contribuent à expliquer la prévalence plus importante des cas liés à ces molécules ces dernières années.

Les TDG semblent être en théorie et en pratique la résultante de plusieurs actions inhibitrices sur différents récepteurs, rendant la comparaison des neuroleptiques entre eux complexe. L'activité anticholinergique semble cependant être le mécanisme principal responsable de la diminution du transit, et de la motilité duodénale. L'olanzapine et la clozapine sont les molécules possédant la plus grande affinité pour les récepteurs muscariniques et font parties dans notre étude des molécules les plus souvent associées aux TDG.

Pour les autres molécules majoritairement retrouvées dans l'étude comme la cyamémazine, l'halopéridol, la loxapine et la rispéridone, leur affinité sur les récepteurs sérotoninergiques et les récepteurs histaminiques expliquerait leur implication dans l'apparition des TDG d'une part par une diminution du péristaltisme et de la sensibilité à la douleur et par une augmentation de la sédation d'autre part (Tableau 8).

Molécule	récepteur D2	récepteur M3	récepteur H1	Récepteur 5HT2a
cyamémazine	8,2	7,49	8,02	8,8
haloperidol	8,85	4,33	5,9	7,12
loxapine	7,7	6,74	8,33	8,47
clozapine	6,84	7,59	8,36	8,26
risperidone	8,6	4,47	7,8	9,36
olanzapine	7,57	7,32	9	8,45
quetiapine	6,43	5,68	8,11	8,69
chlorpromazine	8,42	7,25	8,51	8,42

Tableau 8 : Valeur des pKi des neuroleptiques pour chaque récepteurs. Issue de IPHACE (62)

De par l'accumulation de ces effets, l'association de plusieurs neuroleptiques semble être un facteur de risque important de l'apparition de ces EI à mettre en regard de nos résultats puisque 2,4 neuroleptiques sont prescrits en moyenne chez les patients de notre étude. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui relate une polypharmacie de neuroleptiques de plus en plus importantes (31)(63)(64).

Notre travail a mis en évidence qu'une association de médicament neuroleptique à d'autres molécules non neuroleptiques pouvait jouer un rôle dans l'apparition de troubles digestifs graves dans plus d'un tiers des cas. Ces associations pouvaient être une association de molécules aux composantes pharmacologiques communes, par exemple atropiniques. Dans notre travail, 61% des patients avaient au moins une molécule à composante anticholinergique en plus des neuroleptiques. Parmi ces molécules, plus de la moitié sont qualifiées de molécules ayant un haut potentiel anticholinergique (selon l'échelle ADS) pouvant alors majorer le risque d'effet

atropinique. Ainsi comme le montre l'étude de Montastruc & al, la charge atropinique des patients traités par neuroleptiques peut s'avérer élevée et plus importante que pour les patients traités pour l'Alzheimer ou Parkinson, même si ce fardeau atropinique n'a pas été calculé dans l'étude (65). Les professionnels de santé doivent être alors attentifs sur le fait que de nombreux neuroleptiques possèdent une action anticholinergique engendrant des effets atropiniques, effets pouvant être potentialisés par l'association à d'autres molécules. Les activités antiH₁ et anti 5HT₃ des médicaments associés aux neuroleptiques doivent aussi être prises en compte pour diminuer les risques de survenu de TDG (ex : antidépresseurs, sédatifs phénotiaziniques...). En effet, certaines molécules sont classées en fonction de leur classe pharmacologique ATC, mais disposent d'autres activités pharmacologiques parfois négligées. C'est le cas de l'hydroxyzine, molécule antihistaminique possédant toutefois une activité intrinsèque anticholinergique aux doses usuelles, ou bien de l'alimémazine étiquetée antihistaminique mais possédant une structure chimique phénothiazique lui conférant un rôle « de neuroleptique caché » avec entre autres une activité anticholinergique. Ainsi l'association de ces molécules aux neuroleptiques doit être prise en compte lors de la prescription afin de prévenir l'apparition des EI ou limiter leur évolution vers un effet grave.

La prévention par une prescription appropriée visant notamment à réduire le fardeau atropinique s'inscrit dans un contexte global multifactoriel de prévention. Les méthodes de prévention peu documentées dans notre étude, incluent également la mise en place d'un traitement par laxatif associé à des règles hygiéno-diététiques. En effet, la mise en place systématique de macrogol 3350 chez les patients traités par des neuroleptiques réduirait de trois fois les cas de constipation sévère (66). Ces mesures de prévention associée à une surveillance régulière sont d'autant plus nécessaires que la maladie psychiatrique influence vers une moindre perception de la constipation du fait d'une perte d'intérêt et d'une grande résistance à la douleur conduisant de nombreux patients à ne pas rapporter cet EI à leur médecin (15). Pour faciliter le diagnostic de constipation et ainsi éviter l'apparition de TDG par la surveillance, plusieurs outils sont disponibles pour les soignants tels que les critères de Rome III ou l'échelle de Bristol (Annexe 2 et 3).

En parallèle, une sensibilisation des professionnels de santé à cette problématique est nécessaire. Le nombre de cas notifiés sur cette période de 30 ans présume très probablement d'une sous notification très importante qui est une des limites de notre étude. De manière similaire, il est fort probable que les cas de constipation n'aient pas été notifiés du fait d'une faible considération de leur gravité.

5. Conclusion

La constipation sous neuroleptiques est un effet indésirable connu mais peu pris en compte ou sous-estimé lors de la prise en charge d'un patient atteint de pathologie psychiatrique. Cette catégorie de patient de par leur pathologie et le recours à l'association de neuroleptiques, semble prédisposée à l'apparition de ces troubles. L'utilisation de médicaments atropiniques, anti histaminiques ou anti sérotoninergiques semble être un facteur de risque supplémentaire.

Le dépistage tardif de ces troubles, du aux difficultés rencontrées en psychiatrie, peut engendrer des complications potentiellement fatales, c'est pourquoi il est important de sensibiliser l'équipe médicale à la recherche active des troubles du transit dans cette population à l'aide d'outils tels que les critères de Romme III ou l'échelle de Bristol.

Des mesures préventives pharmacologiques comme l'utilisation systématique de laxatifs pourraient se montrer bénéfique à condition qu'elle soit accompagnée de mesures favorisant leur efficacité (ex : hydratation importante, traçabilité de l'administration, etc.). Lorsque réalisable, l'allègement du fardeau atropinique est essentiel afin de réduire le risque de troubles digestifs sévères. Dans le cas contraire, une surveillance accrue et des mesures renforcées doivent être mises en place. Une collaboration pluridisciplinaire intégrant psychiatres, somaticiens, gastroentérologues, Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et pharmaciens hospitaliers semble pertinente. Cette démarche de réflexion collective permettrait d'aboutir à un protocole de prévention et de prise en charge multimodale des complications digestives chez le patient souffrant de troubles psychiatriques.

Annexe 1 : Echelle des médicaments anticholinergiques : ADS(67)

APPENDIX

THE ANTICHOLINERGIC DRUG SCALE: LEVEL 1, 2, AND 3 DRUGS (AS OF JUNE 2006)

Level 3 Drugs		
amitriptyline	dicyclomine	oxybutynin
atropine	dimenhydrinate	procyclidine
benztropine	diphenhydramine	promethazine
brompheniramine	doxepin	propantheline
carboxamine	flavoxate	protriptyline
chlorpheniramine	hydroxyzine	pyrilamine
chlorpromazine	hyoscyamine	scopolamine
clemastine	imipramine	thioridazine
clomipramine	meclizine	tolterodine
clozapine	nortriptyline	trihexyphenidyl
darifenacin	orphenadrine	trimipramine
desipramine		
Level 2 Drugs		
carbamazepine	disopyramide	molindone
cimetidine	loxapine	oxcarbazepine
cyclobenzaprine	meperidine	pimozide
ciproheptadine	methotriimeprazine	ranitidine
Level 1 Drugs		
alprazolam	divalproex sodium	olanzapine
amantadine	estazolam	oxazepam
ampicillin	famotidine	oxycodone
azathioprine	fentanyl	pancuronium
bromocriptine	fluoxetine	paroxetine
captopril	fluphenazine	perphenazine
cefamandole	flurazepam	phenelzine
cefoxitin	fluticasone-salmeterol	piperacillin
cephalothin	fluvoxamine	prednisolone
chlordiazepoxide	furosemide	prednisone
chlorthalidone	gentamicin	prochlorperazine
clindamycin	hydralazine	sertraline
clonazepam	hydrocortisone	temazepam
clorazepate	isosorbide	theophylline
codeine	isosorbide dinitrate	thiothixene
cortisone	isosorbide mononitrate	tramadol
cycloserine	ketotifen ophthalmic	triamcinolone
cyclosporine	loperamide	triamterene
dexamethasone	lorazepam	triazolam
diazepam	methylprednisolone	trifluoperazine
digitoxin	midazolam	valproic acid
digoxin	morphine	vancomycin
diltiazem	nifedipine	warfarin
dipyridamole	nizatidine	

ONLINE APPENDIX

Level 0 Drugs				
acarbose	brimonidine	chondroitin	doxycycline	glyburide
acetaminophen	ophthalmic	ciclopirox topical	duloxetine	glycerin topical
acetaminophen/	brinzolamide	cilastatin	econazole topical	guaifenesin
dichloralphenazone/	ophthalmic	cilostazol	edrophonium	guanfacine
isometheptene	budesonide	ciprofloxacin	enalapril	halcinonide topical
acetazolamide	budesonide nasal	cisapride	enoxaparin	haloperidol
acetic acid topical	bumetanide	citalopram	entacapone	heparin
acyclovir	bupropion	clarithromycin	epoetin alfa	hydrochlorothiazide
adenosine	buspirone	clavulanate	ergocaliferol	hydrocodone
albuterol	butabarbital	clindamycin topical	ergoloid mesylates	hydrocortisone
alendronate	butalbital	clobazam	erythromycin	ophthalmic
allopurinol	caffeine	clodronate	escitalopram	hydrocortisone otic
aluminum carbonate	calamine topical	clonidine	esomeprazole	hydrocortisone
aluminum hydroxide	calcipotriene topical	clopidogrel	esterified estrogens	topical
amiloride	calcitonin	clotrimazole	estradiol	hydromorphone
amiodarone	calcitriol	cloxacillin	estradiol topical	hydroxychloroquine
amlodipine	calcium acetate	colchicine	estropipate	hydroxypropyl
ammonium lactate	calcium and	colestipol	ethambutol	methylcellulose
topical	vitamin D	collagenase topical	ethinyl estradiol	ophthalmic
amoxicillin	calcium carbonate	conjugated estrogens	etidronate	hydroxyurea
amoxicillin-	camphor-menthol	cranberry	etodolac	ibuprofen
clavulanate	topical	cromolyn	felbamate	imipenem
anagrelide	candesartan	cyanocobalamin	felodipine	indapamide
anastrozole	carbachol	cyclophosphamide	fenofibrate	indomethacin
anileridine	ophthalmic	danazol	ferrous gluconate	insulin
apractolinidine	carbamide	dantrolene	ferrous sulfate	ipratropium
ophthalmic	peroxide otic	demeccycline	fexofenadine	irbesartan
ascorbic acid	carbidopa	desmopressin	filgrastim	iron polysaccharide
aspirin	carisoprodol	desomide topical	finasteride	isoniazid
atenolol	carvedilol	desoximetasone	flecainide	isradipine
atorvastatin	casanthranol	topical	fluconazole	ketocoazole topical
azithromycin	casanthranol-	dexamethasone nasal	fludrocortisone	ketoprofen
bacitracin	docusate	dexamethasone	flumazenil	labetalol
ophthalmic	cascara sagrada	ophthalmic	flunisolide	lactase
bacitracin topical	castor oil	dexamethasone	fluocinonide topical	lactulose
baclofen	cefaclor	topical	fluoride topical	lamotrigine
balsam Peru topical	cefazolin	dextromethorphan	fluorometholone	lanolin-mineral oil
beclomethasone	cefixime	diclofenac	ophthalmic	topical
beclomethasone nasal	ceftibuten	dienestrol topical	flutamide	lansoprazole
benazepril	ceftriaxone	difenisal	fluticasone	latanoprost
benzocaine topical	cefuroxime	dihydroxyaluminum	fluvastatin	ophthalmic
benzonataate	celecoxib	sodium	folic acid	leuprolide
beta-carotene	cephalexin	carbonate	fosinopril	levobunolol
betamethasone topical	cerivastatin	diphenoxylate	gabapentin	ophthalmic
betamethasone-	cetirizine	dipivefrin	galantamine	levodopa
clotrimazole	cetylpyridinium	ophthalmic	gemfibrozil	levofloxacin
topical	topical	dirithromycin	gentamicin	levothyroxine
betaxolol ophthalmic	chloral hydrate	dobutamine	ophthalmic	lidocaine
bethanechol	chlorambucil	docusate	gentamicin topical	lindane topical
bicalutamide	chlorhexidine topical	donepezil	ginkgo	liothyronine
bisacodyl	chlorothiazide	dopamine	glimepiride	lisinopril
bismuth	chlorpropamide	dorzolamide	glipizide	lithium
subsalsalate	chlorzoxazone	ophthalmic	glucagon	loratadine
bisoprolol	cholestyramine	doxazosin	glucosamine	losartan

ANTICHOLINERGIC DRUG SCALE AND SERUM ANTICHOLINERGIC ACTIVITY

loteprednol	multivitamin	pilocarpine	ramipril	terbinafine topical
ophthalmic	mupirocin topical	ophthalmic	repaglinide	terbutaline
lovastatin	nabumetone	pindolol	reserpine	terconazole topical
LVP solution	nadolol	pioglitazone	rifampin	tetracycline
lysine	naloxone	pirbuterol	rimantadine	thiamine
magnesium	naproxen	piroxicam	rimexolone	thyroid desiccated
preparations	nateglinide	pivampicillin	risendronate	ticlopidine
mannitol	nefazodone	polycarbophil	risperidone	timolol
medroxyprogesterone	neomycin	Polyethylene glycol	rofecoxib	tobramycin
megestrol	ophthalmic	electrolyte solution	ropinirole	ophthalmic
meprobamate	niacin	polymyxin B	rosiglitazone	tolbutamide
mesalamine	nisoldipine	ophthalmic	salicylic acid topical	tolcapone
metaxalone	nitrofurantoin	potassium	salmeterol	topiramate
metformin	nitroglycerin	bicarbonate	salsalate	torsemide
methazolamide	norepinephrine	potassium chloride	selegiline	trandolapril
methenamine	norfloxacin	potassium citrate	selenium sulfide	trazodone
methotrexate	nystatin	pramipexole	topical	triamicinolone nasal
methylclothiazide	octreotide	pramoxine topical	senna	triamicinolone topical
methylcellulose	ofloxacin	pravastatin	silver sulfadiazine	trichlormethiazide
methyldopa	olopatadine	prazosin	topical	triethanolamine
methylene blue	ophthalmic	prednisolone	simethicone	polypeptide
methylphenidate	omeprazole	ophthalmic	simvastatin	oleate otic
methylprednisolone	oxymetazoline nasal	primidone	sodium bicarbonate	trimethoprim
topical	pamidronate	probencid	sodium chloride	troglitazone
methyltestosterone	pancrelipase	procainamide	sodium phosphate	trypsin
metoclopramide	pantoprazole	progesterone	sodium	tuberculin purified
metolazone	papaverine	propafenone	sulfacetamide	protein
metoprolol	penicillin	propoxyphene	ophthalmic	derivative
metronidazole	pentoxifylline	propranolol	sotalol	ursodiol
mexiletine	pergolide	propylthiouracil	spironolactone	valsartan
miconazole topical	perindopril	pseudoephedrine	succinylcholine	vecuronium
midodrine	permethrin topical	psyllium	sucralfate	venlafaxine
mineral oil	petrolatum topical	pyrazinamide	sulfamethizole	verapamil
minocycline	phenazopyridine	pyridostigmine	sulfamethoxazole	vitamin E
mirtazapine	phenobarbital	quetiapine	sulindac	zafirlukast
misoprostol	phenyl salicylate	quinapril	tacrine	zaleplon
moexipril	phenylephrine	quinidine	tamoxifen	zinc gluconate
mometasone nasal	phenylpropanolamine	quinine	tamsulosin	zinc sulfate
montelukast	phenytoin	rabeprazole	terazosin	zolpidem
moxifloxacin	phytonadione	raloxifene		zopiclone

Annexe 2 : Critère de ROME III (68) :

1. Au moins deux critères parmi les suivants, de manière durable ou intermittente, durant plus de 25% du temps et pendant au moins 3 mois au cours des 6 mois écoulés :

- Effort lors de la défécation
- Selles dures ou fractionnées
- Sensation d'évacuation incomplète
- Sensation d'obstruction/blocage ano-rectal
- Nécessité d'une manœuvre manuelle pour faciliter l'exonération de selles.
- Moins de trois exonérations par semaine.

2. Pas d'évacuation de selles molles sans utilisation de laxatif.

3. Absence de critères en faveur d'un intestin irritable.

Cette définition ne tient pas compte des fausses diarrhées de la constipation qui se manifestent par l'alternance de selles dures et de selles liquides qui arrivent souvent avant l'expulsion d'un bouchon de selles dures.

Annexe 3 : Echelle de Bristol (69) :

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentin)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

1. Rapport public thématique sur L'organisation des soins psychiatriques : les effets du plan « psychiatrie et santé mentale » -
[L_organisation_des_soins_psychiatriques_les_effets_du_plan_Psychiatrie_et_sante_mentale_2005-2010.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/L_organisation_des_soins_psychiatriques_les_effets_du_plan_Psychiatrie_et_sante_mentale_2005-2010.pdf) [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/L_organisation_des_soins_psychiatriques_les_effets_du_plan_Psychiatrie_et_sante_mentale_2005-2010.pdf
2. Bender S, Grohmann R, Engel RR, Degner D, Dittmann-Balcar A, Rüther E. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. mars 2004;37 Suppl 1:S46-53.
3. Constipation sévère – FMC-HGE [Internet]. [cité 20 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/constipation-severe/>
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 1 avr 2006;130(5):1480-91.
5. organes-2 (Image PNG, 459 × 454 pixels) - Redimensionnée (74%) [Internet]. [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <http://sclerodermie.net/wp-content/uploads/2014/01/organes-2.png>
6. Physiologie digestive motricité - Phys_digest_10.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_10.pdf
7. Chap-10_Fondamentaux-pathologie-digestive_Octobre-2014 - chap-10_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formations/chap-10_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
8. POST’U 2015 – Paris – FMC-HGE [Internet]. [cité 24 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/>
9. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2007;16(12):1308-12.
10. Lorabi O, Samalin L, Llorca PM. Comorbidités somatiques et schizophrénie: une interaction multifactorielle complexe. *Lett Psychiatre*. 2010;6:200–206.
11. Troubles bipolaires et comorbidité somatiques [Internet]. [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <http://www.encephale.com/content/download/93883/1706976/version/1/file/main.pdf>
12. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.medicalevid.com/pdf/AJGEpiConstip2004.pdf>
13. Saravane D. Les algies en psychiatrie, Pain in psychiatry, Las algias en psiquiatría. *Inf Psychiatr*. 15 nov 2012;me 85(4):341-5.
14. Jessurun JG, van Harten PN, Egberts TCG, Pijl YJ, Wilting I, Tenback DE. The Relation between Psychiatric Diagnoses and Constipation in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study. *Psychiatry J*. 2016;2016:1-4.
15. Koizumi T, Uchida H, Suzuki T, Sakurai H, Tsunoda K, Nishimoto M, et al. Oversight of constipation in inpatients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Gen Hosp Psychiatry*. nov 2013;35(6):649-52.

16. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 21 août 2017]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
17. Stahl S. Psychopharmacologie essentielle. 4e éd.
18. Correll CU, Kratochvil CJ. Antipsychotic Use in Children and Adolescents: Minimizing Adverse Effects to Maximize Outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1 janv 2008;47(1):9-20.
19. Olfson M, Blanco C, Liu S-M, Wang S, Correll CU. National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 1 déc 2012;69(12):1247-56.
20. INESS. Etude sur l'usage des antipsychotiques. Mai 2012 [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/ETMIS2012_Vol8_No11.pdf
21. Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Begaud B. Usage et mésusage des médicaments psychotropes: les antipsychotiques nouvelles panacée pour les troubles psychiatriques. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2016, 200 , n°6 [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/06/16.6.21-VERDOUX-site.pdf>
22. Orhon-Ménard S, Garcel A, Beauchamp ID, Spitz F. Évolution des pratiques de prescription des psychotropes en centre hospitalier psychiatrique : place des neuroleptiques atypiques. *J Pharm Clin.* 1 janv 2005;24(1):5-10.
23. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, Nomikos GG, Calligaro DO, McKinzie DL. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. oct 2003;27(7):1125-43.
24. Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan R, et al. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2 juin 2016;17(6):863.
25. Dome P, Teleki Z, Kotanyi R. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mars 2007;31(2):557-60.
26. Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* juin 2012;12(69):131-8.
27. Echelle ADS Carnahan.pdf.
28. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut*. oct 2004;53(10):1520-35.
29. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. oct 2011;25(Suppl B):16B-21B.
30. Uphouse L. Pharmacology of serotonin and female sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. juin 2014;0:31-42.
31. Peyrière H, Roux C, Ferard C, Deleau N, Kreft-Jais C, Hillaire-Buys D, et al. Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. oct 2009;18(10):948-55.
32. Kozlowski C, Green A, Grundy D, Boissonade F, Bountra C. The 5-HT3 receptor antagonist

alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetised rat. Gut. avr 2000;46(4):474-80.

33. von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. Gut. avr 1994;35(4):536-41.
34. Wong BS, Manabe N, Camilleri M. Role of prucalopride, a serotonin (5-HT4) receptor agonist, for the treatment of chronic constipation. Clin Exp Gastroenterol. 24 mai 2010;3:49-56.
35. Tonini M, Vicini R, Cervio E, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, et al. 5-HT7 Receptors Modulate Peristalsis and Accommodation in the Guinea Pig Ileum. Gastroenterology. nov 2005;129(5):1557-66.
36. Hughes AD, Sever PS. The action of dopamine and vascular dopamine (DA1) receptor agonists on human isolated subcutaneous and omental small arteries. Br J Pharmacol. juill 1989;97(3):950-6.
37. Nielsen J, Meyer J. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin vol. 38 no. 3 pp. 592-598, 2012.
38. HAS. Guide ALD 23 Schizophrénie juin 2007 [Internet]. [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
39. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple Versus Single Antipsychotic Agents for Hospitalized Psychiatric Patients: Case-Control Study of Risks Versus Benefits. Am J Psychiatry. avril 2004;161(4):700-6.
40. Brooks JO, Goldberg JF, Ketter TA, Miklowitz DJ, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Safety and Tolerability Associated With Second-Generation Antipsychotic Polytherapy in Bipolar Disorder: Findings From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry. 7 sept 2010;72(2):240-7.
41. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. févr 2003;12(1):41-8.
42. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. J Clin Psychopharmacol. avr 2009;29(2):141-6.
43. Can SS, Kabadayı E. A Case of Ileus in a Patient with Schizophrenia Under Paliperidone Palmitate Treatment. Psychiatry Investig. nov 2016;13(6):665-7.
44. Paton C, Lelliott P, Harrington M, Okocha C, Sensky T, Duffett R. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. J Psychopharmacol Oxf Engl. juin 2003;17(2):223-9.
45. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. Hay PJ, éditeur. PLoS Med. 12 mars 2013;10(3):e1001403.
46. Pancrazi M-P. Le sujet âgé et les psychotropes. Inf Psychiatr. 15 nov 2012;me 86(1):91-7.
47. HAS. améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet age. Octobre 2007 [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_psychotropes_sujet_age_version_courte_2007_11_07__19_34_38_576.pdf

48. Cohen D, Rieu C, Petitjean F, Boiteux C, Paubel P. Correcteurs des troubles neurologiques des antipsychotiques : analyse de la prescription. *J Pharm Clin.* 1 avr 2009;28(2):65-72.
49. Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement Disorders Induced by Antipsychotic Drugs: Implications of the CATIE Schizophrenia Trial. *Neurol Clin.* févr 2011;29(1):127-viii.
50. Conférence de consensus sur les psychoses schizophréniques. Paris: Frison Roche, 1994 [Internet]. 1994 [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/conf/consenschiz.html>
51. Pullen GP, Best NR, Maguire J. Anticholinergic drug abuse: a common problem? *Br Med J Clin Res Ed.* 8 sept 1984;289(6445):612-3.
52. La comorbidité-consommation de drogues et troubles psychiatriques. Briefing de l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2014 [Internet]. [cité 9 sept 2017]. Disponible sur: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/357/Dif14FR_84970.pdf
53. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* janv 2011;26(1):34-44.
54. Thériaque [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
55. Hibbard KR, Propst A, Frank DE, Wyse J. Fatalities associated with clozapine-related constipation and bowel obstruction: a literature review and two case reports. *Psychosomatics.* 2009;50(4):416-419.
56. Ramamourthy P, Kumaran A, Kattimani S. Risperidone Associated Paralytic Ileus in Schizophrenia. *Indian J Psychol Med.* 2013;35(1):87-8.
57. Cicconi M, Mangiulli T, Bolino G. Death connected to paralytic ileus due to the intake of antipsychotic drugs. Case report. *Romanian J Leg Med.* 2013;21(3):181-4.
58. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol.* sept 2009;19(9):629-35.
59. Cohen D, Bogers JPAM, Dijk D van, Bakker B, Schulte PFJ. Beyond White Blood Cell Monitoring: Screening in the Initial Phase of Clozapine Therapy. *J Clin Psychiatry.* 15 oct 2012;73(10):1307-12.
60. Lehman A. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;(161):1-56.
61. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update) [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2009 [cité 8 sept 2017]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11681/>
62. iPHACE [Internet]. [cité 9 sept 2017]. Disponible sur: <http://syspharm.imim.cat/iphace/iPHACEdir/web/BCNinterface.php?&CSC=003.002.001.80J1S89A.YE8F1N1V.WLH0QHYQ&source=all&queryText=clozapine>
63. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of

Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study - pdf [Internet]. [cité 28 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(16\)30053-6/pdf](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(16)30053-6/pdf)

64. Cuny P, Houot M, Ginisty S, Horowicz S, Plassart F, Mentec H, et al. Colite ischémique sous quetiapine associée à d'autres molécules anticholinergiques : à propos d'un cas. L'Encéphale. févr 2017;43(1):81-4.
65. Montastruc F, Benevent J, Touafchia A, Chebane L, Araujo M, Guitton-Bondon E, et al. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Antipsychotic-Treated Patients. Fundam Clin Pharmacol. 9 sept 2017;
66. Bulot V, Lemogne C, Nebot N, Blondon H, Roux P. Systematic prevention of severe constipation induced by antipsychotic agents: A quasi-experimental study. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. oct 2016;26(10):1690-1.
67. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. J Clin Pharmacol. déc 2006;46(12):1481-6.
68. World gastroenterology organisation global guidelines. Constipation : Une approche globale. Novembre 2010. [Internet]. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/constipation-french-2010.pdf>
69. Consistance des selles selon l'échelle de Bristol – FMC-HGE [Internet]. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: http://www.fmchgastro.org/textes-postus/postu-2015/troubles-fonctionnels-intestinaux-et-maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales/attachment/06_05_coffin01_fmt/