

Année 2015

---

n°

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**MOHAMED Jimmy Serge Mohamed**  
**Né le 23/07/1987 à Courbevoie**

\_\_\_\_\_

*Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2015.*

\_\_\_\_\_

**Complications graves de la constipation chez le patient  
psychiatrique.**

Président de thèse : **Professeur COFFIN Benoît**

Directeur de thèse : **Docteur MONTARIOL Philippe**

**DES de Médecine Générale**

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Benoît Coffin qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Bertrand Renaud qui me fait l'honneur de faire partie du jury. Merci pour votre disponibilité.

Au Docteur Thomas Cartier qui accepte de faire partie du jury et qui m'a suivi tout au long de mon internat.

Au Docteur Cédric Bornes. Merci de m'avoir initié aux particularités somatiques du patient psychiatrique et pour la formation lors de mon semestre à Maison Blanche.

A mon directeur de thèse, le Docteur Philippe Montariol. Merci pour la pertinence de vos remarques, votre aide précieuse sur le plan méthodologique, rédactionnelle et surtout pour votre disponibilité. Ce travail n'aurait pas pu être achevé sans votre expérience et votre regard critique.

A ma femme Souaïlla, qui m'a soutenue tout au long de ces longues études. Que la fin de ces études marque le début d'une nouvelle vie.

A mon fils Noé, trop petit encore pour comprendre ce que représente ce travail.

A mes parents et mes frères Alexandre et Islam.

A mes amis et copilotes Kadiba, Waled, Jean Louis, Sami, Salim, Amir. J'espère bientôt assister à votre soutenance de thèse.

A l'équipe médicale du service d'accueil des urgences de Cochin et de l'Hotel Dieu. Merci pour ces deux semestres pleins de bonne humeur.

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Remerciements.....   | 2  |
| Liste des abréviations.....  | 5  |
| I. Introduction.....   | 6  |
| 1. Définitions de la constipation.....   | 7  |
| a. Définition « classique ».....   | 7  |
| b. Définition « moderne ».....   | 7  |
| c. Définition de Rome III.....   | 8  |
| 2. Echelle de Bristol.....   | 9  |
| 3. Constipation fonctionnelle.....   | 11 |
| 4. Echelles de constipation utilisées dans les essais thérapeutiques à travers le monde..... | 12 |
| 5. Epidémiologie de la constipation .....  | 16 |
| 6. Physiologie du système digestif.....  | 18 |
| 7. Physiopathologie de la constipation.....  | 32 |
| a. Constipation occasionnelle.....   | 32 |
| b. Constipation secondaire.....  | 32 |
| c. Constipation idiopathique.....  | 34 |
| 8. Constipation chronique iatrogène.....   | 37 |
| a. Comment évaluer une constipation iatrogène?.....  | 37 |
| b. Quelle prise en charge des constipations iatrogènes?.....                                 | 40 |
| c. Existe-t-il un terrain favorisant la survenue d'une constipation iatrogène.....           | 40 |
| 9. Traitements Laxatifs.....   | 42 |
| 10. Nouveaux traitements laxatifs.....   | 53 |
| 11. Mesures hygiéno-diététiques.....   | 57 |
| II. Matériel et méthode.....   | 59 |
| III. Résultats.....  | 62 |
| 1. Transferts pour constipation.....   | 63 |
| 2. Prescription de Movicol.....  | 66 |
| 3. Prescription de Duphalac.....   | 69 |
| 4. Patients sous Normacol lavement.....  | 71 |
| 5. Concordance prescription/délivrance laxatifs.....   | 75 |
| 6. Cas de constipation.....  | 77 |
| 7. Taux de codage d'un diagnostic constipation (K59).....                                    | 78 |

|  |     |
|--|-----|
| 8. Surveillance du transit avec la pancarte infirmière.....                                    | 79  |
| IV. Discussion.....  | 80  |
| 1. Morbi-Mortalité.....  | 80  |
| 2. Physiopathologie des complications.....   | 81  |
| 3. Pathogénie de la constipation.....  | 85  |
| 4. Exemple de la Clozapine (Leponex).....  | 86  |
| a. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility .....                                       | 87  |
| b. Effet indésirable de la Clozapine d'après le Vidal.....                                     | 89  |
| c. Indications Thérapeutiques .....  | 89  |
| d. Réévaluation du service médical rendu.....  | 90  |
| 5 Pharmacologie de l'hypomotilité intestinale.....   | 91  |
| a. activité de la sérotonine.....  | 91  |
| b. mode d'action.....  | 91  |
| 6. Prévention de la constipation en milieu psychiatrique.....                                  | 94  |
| a. Traitement préventif médicamenteux.....   | 94  |
| b. Surveillance du transit avec l'échelle de Bristol.....                                      | 94  |
| c. Respect de la prescription médicale.....  | 94  |
| d. Recommandations dans le traitement de la constipation associée aux<br>antipsychotiques..... | 95  |
| e. Proposition de protocole de prise en charge du transit.....                                 | 97  |
| 4. Examen clinique du patient constipé.....  | 98  |
| a. Examen paraclinique.....  | 98  |
| b. Toucher rectal.....   | 98  |
| c. Diagnostic clinique du fécalome.....  | 99  |
| 5. Traitement du fécalome.....   | 101 |
| a. Extraction digitale.....  | 101 |
| b. Lavement par voie basse.....  | 101 |
| c. Lavement par voie haute.....  | 102 |
| V. Conclusion.....   | 103 |
| Bibliographie.....   | 105 |
| RESUMÉ.....  | 123 |

## Liste des abréviations

**BFI:** Bowel Function Index

**CCQ:** Chinese Constipation Questionnaire

**CAS:** Constipation Assessment Scale

**CIC:** Cellule Intersticielle de Cajal

**CSS:** Constipation Scoring System

**EP:** embolie pulmonaire

**EVA:** Echelle visuelle analogique

**GC:** Garrigues Questionnaire

**HT:** hydroxytryptamine

**KESS:** Knowles Eccersley Scott Symptom

**MCO:** médecine-chirurgie-obstétrique

**NO:** monoxyde d'azote

**OL:** onde lente

**PAC-QoL:** Patient assessment of constipation-Quality of Life Questionnaire

**PAC-SYM:** Patient assessment of Constipation

**PSP:** patient en séjour prolongé

**PEG:** Polyéthylène glycol

**PS:** Parasympathique

**REB:** Rythme électrique de Base

**S:** Sympathique

**SAU:** service d'accueil des urgences

**TV:** thrombose veineuse

**VIP:** vaso-intestinal peptide

**VSAQ:** Visual Scale Analog Questionnaire

**USLD:** unité de soins longues durée

# I. Introduction

La constipation est un symptôme fréquent chez les femmes et les personnes âgées. Elle est par ailleurs très répandue en milieu psychiatrique. La constipation est rarement secondaire à une maladie organique. Ses risques sont souvent minimisés. De plus, aucun traitement de référence ne peut venir suppléer les laxatifs en cas d'effet insuffisant.

Peu d'études traitent de ce sujet au sein de la population psychiatrique alors que des décès directement liés à la constipation ont été constatés en 2013 dans les services d'urgence.

Pour l'année 2013, dans les structures intra-hospitalières du groupe Maison Blanche, parmi les causes de transferts aux urgences des SAU, la constipation ou l'occlusion viennent en 4ème position.

Les neuroleptiques sont reconnus pour leurs effets secondaires parfois graves, notamment sur le plan hématologique ou cardio-vasculaire. En revanche, leurs complications digestives sont mises au second plan. Or, la mortalité liée à la constipation pourrait être plus importante que celle liée à l'agranulocytose lors du traitement par Clozapine.

L'hypothèse est que la constipation chez le patient psychiatrique s'accompagne d'une morbi-mortalité importante.

Le but de ce travail est d'identifier les complications graves de la constipation en milieu psychiatrique.

# **1. Définitions de la constipation (1)**

## **a. Définition « classique »**

La constipation est un désordre digestif complexe qui correspond à une insatisfaction lors de la défécation, due soit à des selles peu fréquentes, soit à une difficulté pour exonérer, soit les deux. Sa définition est imprécise car elle repose sur une association symptomatique et la perception subjective des malades.

L'interrogatoire doit clarifier ce que le malade entend par constipation et identifier le symptôme le plus invalidant. Des critères diagnostiques simples peuvent être proposés : moins de trois selles par semaine.

## **b. Définition « moderne » :**

Les difficultés pour exonérer comprennent les efforts de poussée, la sensation d'une gêne au passage des selles ou d'une évacuation incomplète, l'émission de selles dures, un temps d'exonération anormalement prolongé ou l'utilisation de manœuvres digitales (accord professionnel). L'émission de selles liquides n'élimine pas une constipation, surtout si elles précèdent ou suivent une période sans évacuation et/ou sont associées à l'élimination d'un bouchon de selles dures (fausse diarrhée).

Il est recommandé de retenir le caractère chronique de la constipation quand les symptômes évoluent depuis au moins 6 mois (grade A). Ce délai est en accord avec les critères de Rome III (niveau 1,(2)).

### **c. Définition Rome III**

• Début des symptômes supérieur à 6 mois et présence sur les 3 derniers mois d'au moins 2 des symptômes suivants (2):

- selles dures ou fragmentées (> 25 % des défécations)
- efforts de poussée (> 25 % des défécations)
- sensation d'évacuation incomplète (> 25 % des défécations)
- sensation de blocage anorectal (> 25 % des défécations)
- manœuvres digitales (> 25 % des défécations)
- moins de 3 évacuations par semaine

• Selles molles rares sans l'usage de laxatif

• Absence de critères en faveur d'un intestin irritable

• Apprécier la sévérité de la constipation

- Résistance au traitement laxatif
- Moins d'une selle par semaine
- Altération de la qualité de vie

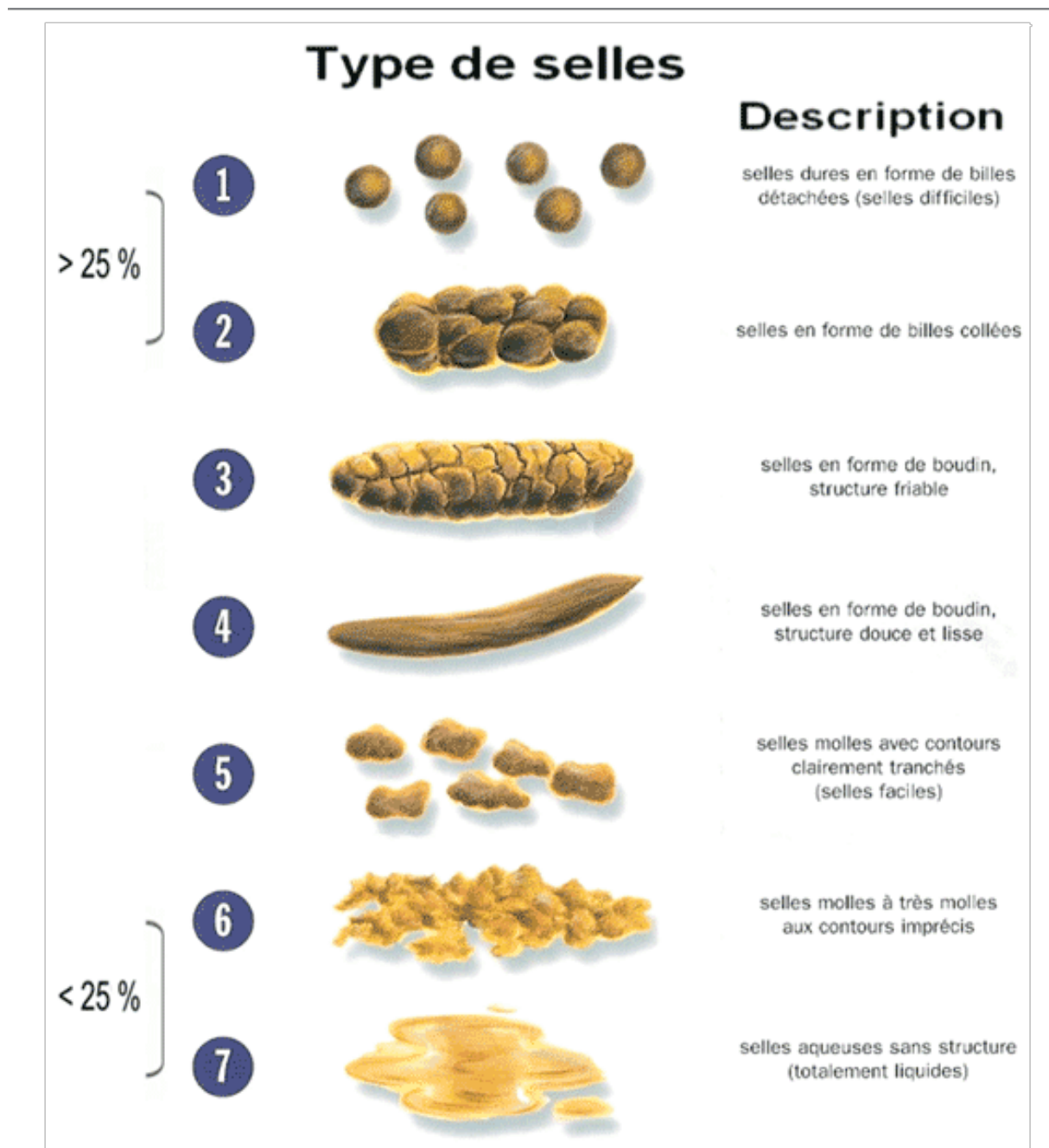
Cette définition « académique » tient assez peu compte des fausses diarrhées de la constipation qui se manifestent par une alternance de selles dures et de selles liquides souvent précédées de l'expulsion d'un bouchon de selles dures. (3)



## **2. Echelle de Bristol**

L'échelle de Bristol (4) est une échelle visuelle qui a été conçue pour aider à l'évaluation des patients souffrant de constipation. Utilisant des images simples, elle illustre la forme la plus commune des selles et la consistance sur une échelle de 7 points. Elle a été validée dans un certain nombre d'études et a été élaborée pour être facilement comprise par les patients, leur permettant de reconnaître et donc de classer leur type de selle. La forme de la selle dépend du temps qu'elle passe dans le côlon; par conséquent, l'échelle de Bristol est un indicateur rapide et fiable du temps de transit.

Enfin, il est manifeste que l'échelle de Bristol (Figure 1) (3) a pris une part importante dans l'identification des patients constipés. En effet, que ce soit les critères de Rome III ou les nouveaux critères utilisés dans les dernières études scientifiques, une évaluation basée sur le recueil prospectif de la forme des selles est proposée. Par contre, le fait de mettre la présence de selles liquides ou molles dans les critères de non inclusion ou autrement dit comme signe clinique éliminant une constipation n'est certainement pas un progrès.



**Figure 1. Échelle de Bristol (5).**

*Il est admis que la présence de selles de type 1 ou 2 dans plus de 25 % des évacuations et de selles de type 6 ou 7 dans moins de 25 % des évacuations correspond à une constipation. Le type de selles selon cette échelle est assez représentatif de temps de transit colique*

### **3. Constipation fonctionnelle**

La constipation fonctionnelle est généralement décrite comme une affection caractérisée par une difficulté persistante à la défécation ou une sensation d'exonération incomplète et/ou des défécations peu fréquentes (une fois tous les 3-4 jours ou moins) en l'absence de symptôme d'alarme ou d'une origine secondaire (6).

Des différences dans la définition médicale et des variations dans les symptômes décrits rendent problématique l'établissement de données épidémiologiques fiables.

## **4. Echelles de constipation utilisées dans les essais thérapeutiques à travers le monde (7)**

### **Bowel Function Index (BFI) (8,9)**

Il s'agit d'une échelle validée dans l'évaluation de la constipation induite par les opiacés chez le patient douloureux chronique cancéreux et non cancéreux.(10) Elle repose sur 3 paramètres simples :

- les efforts de poussée
- la sensation d'évacuation incomplète
- le ressenti vis à vis du symptôme constipation

Chaque item est évalué entre 0 et 100, permettant d'établir un score total compris entre 0 et 100.

### **Constipation Assessment Scale (CAS) (11)**

La CAS est une échelle comprenant 8 items évaluant l'existence et la sévérité de la constipation chez le patient cancéreux sous opiacés ou chez la femme enceinte. Les items utilisés sont: un météorisme, une diminution des gaz intestinaux, une diminution du nombre de selles, des selles suintantes, une sensation de plénitude rectale, une douleur rectale lors de l'effort défécatoire, un faible volume de matière fécale ou une impossibilité à la défécation. Chaque item est coté de 0 à 2 (0 : aucun problème, 1 : quelques difficultés, 2 : très difficile). Un score total de 0 (aucune constipation) à 16 (constipation sévère) est calculé. Le questionnaire se réalise de manière rétrospective sur les selles de la semaine passée. Aucun cut-off n'a été défini.(12)

## **Constipation Scoring System (CSS)**

La CSS est conçue pour évaluer la prévalence et la sévérité de la constipation . Elle est basée sur la définition physiopathologique de la constipation. Le système de notation est basé sur huit variables : fréquence des selles, difficulté ou douleur à l'exonération, évacuation complète du rectum, douleur abdominale, temps lors de l'effort défécatoire, moyens annexes utilisés, évacuation manuelle ou lavement, nombre d'exonération infructueuse sur 24h, durée de la constipation. Chaque item est coté de 0 à 4. (0 = jamais; 4=tout le temps). Un score total de 0 (normal) à 30 (constipation sévère) est établi. Le cut-off est à 15 pour définir la constipation.

## **Symptom Severity Score**

Ce score comporte 9 items incluant le besoin de laxatif, les lavements, les échecs de défécation, nombre de selles insuffisants, douleur à la défécation, temps passé aux toilettes, incontinence, l'urgence et la difficulté à se retenir pour les efforts défécatoires. Chaque item est coté de 0 à 4. Ce score a été utilisé dans un grand nombre d'essais thérapeutiques notamment dans les registres NIH, NICE, European STARR (13).

## **Patient Assessment of Constipation- Symptom (PAC-SYM)**

Le PAC-SYM a été créé pour évaluer la sévérité et la fréquence des symptômes liées à la constipation chronique. Il comporte 12 items divisés en trois sous catégories que le patient rapporte lui-même. Chaque item est coté sur 4 permettant d'obtenir un score de 0 à 48. Aucun cut-off n'a été défini (14). Cette échelle a été validé dans l'évaluation de la constipation induite par les opiacés. En revanche, sa complexité et

son contenu ne s'adressent pas spécifiquement aux constipations induites par les opiacés.

### **Patient assessment of Constipation-Quality of Life Questionnaire (PAC-QoL)**

Le PAC-QoL est un auto-questionnaire évaluant la qualité de vie des patients. Il comporte 28 items regroupés en 4 sous catégories: inconfort physique, gêne psychosociale, inquiétude et préoccupations, satisfaction. Les trois premières sous-échelles sont utilisées pour évaluer l'indice de l'insatisfaction des patients, avec un score global allant de 0 à 96 (où des scores plus faibles correspondent à une meilleure qualité de vie). La sous-échelle de satisfaction comporte quatre éléments avec un score global allant de 0 à 16 de sorte que le résultat est défini comme pauvre (0-4), assez bon (5-8) , bon (9-12) ou excellente (13-15).

### **Visual Scale Analog Questionnaire (VSAQ)**

Le VSAQ est un outil en cinq points visant à évaluer la fréquence et la gravité de la constipation. Deux des cinq items sont notés sur une échelle qui va de 1 à 5. Trois éléments (la présence de la constipation, la durée de la constipation, évacuation incomplète) sont notés sur une échelle de 0-10. Un score supérieur ou égal à 3 sur l'échelle de 0 à 10 est cut off score qui définit la constipation.

### **Garrigues Questionnaire (GQ)**

Le questionnaire Garrigues (GQ) est une auto-évaluation en 21 points qui a été développé pour définir la constipation chronique Seul 13 des 21 éléments sont liés aux habitudes digestives.

## **Chinese Constipation Questionnaire (CCQ)**

Le CCQ est un autoquestionnaire à 6 items destiné à diagnostiquer la constipation fonctionnelle dans une population chinoise.

Cette échelle se compose de six éléments avec quatre sous-échelles: la fonction intestinale, les selles et symptômes rectaux, l'utilisation de laxatifs et des symptômes digestifs. Un score supérieur à 5 est le cut-off permettant de distinguer les patients contrôles des patients constipés avec une sensibilité et une spécificité de 91 %. Ce questionnaire est plus couramment utilisé dans les pays orientaux.

## **Knowles Eccersley Scott Symptom (KESS)**

Le KESS est un outil à 11 points pour le diagnostic de la constipation. Le KESS a un avantage supplémentaire par rapport aux autres outils car il permet de faire la distinction entre plusieurs sous-types de constipation. Le score total peut varier de 0 (aucun symptôme) à 39 (haute sévérité des symptômes). Un score supérieur à 11 indique la constipation.

Malgré la multitude de scores cliniques existant, très peu sont utilisables en pratique courante en dehors de l'échelle de Bristol.

## **5. Epidémiologie de la constipation**

La multitude de définitions différentes de la constipation et la variation dans les symptômes décrits rendent problématique l'établissement de données épidémiologiques fiables. (6)

Certaines études estiment la prévalence de la constipation dans la population générale entre 2 et 28%. (16)

En moyenne, elle peut être estimée entre 10 et 20% en Europe. (17,18)

En Amérique du Nord, environ 63 millions de personnes sont concernées par la constipation d'après les critères de Rome II.(19)

La constipation est une affection très fréquente et, même si seule une minorité de patients recourt à des soins médicaux, cela représente uniquement pour les Etats-Unis plusieurs millions de consultations chez le médecin chaque année, tandis qu'au Royaume Uni plus de 13 millions d'ordonnances pour des laxatifs ont été établies par les médecins de premier recours en 2006.

Dans une étude de population suédoise, il a été montré que le besoin de prendre un laxatif représentait la conception la plus courante de la constipation (57% des répondants). Dans la même étude les femmes, deux fois plus que les hommes (41% vs. 21%) ont considéré que des exonérations peu fréquentes étaient caractéristiques de la constipation. Par contre, une égale proportion de femmes et d'hommes a estimé que des selles dures (43%), un effort pour aller à selle (24%) ou une défécation douloureuse (23%) représentaient de la constipation. Se basant sur différents critères—définition diagnostique, facteurs démographiques et échantillonnage—les études sur la constipation montrent une prévalence se situant entre 1% et >20% dans le monde occidental. Dans les études portant sur les populations âgées, jusqu'à 20% des personnes habitant chez elles et 50% des



personnes âgées vivant en institution décrivaient des symptômes de constipation.  
(20)

La banalité de cette situation doit être confrontée à la réalité des chiffres de prévalence : 16% chez l'adulte et 33,5% chez les sujets de plus de 60 ans. (20)

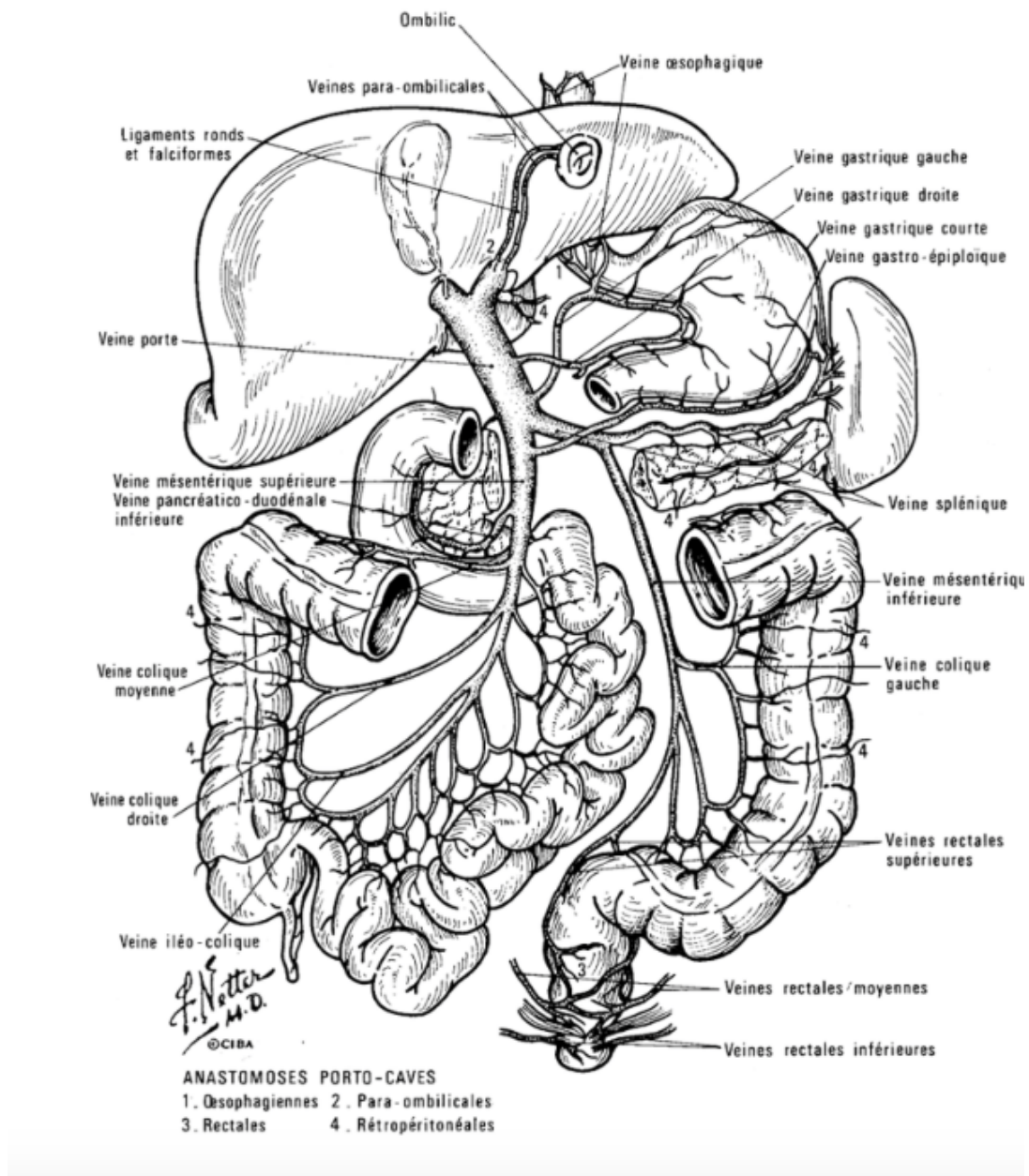
Facteurs de risque de constipation : (1)

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risques suivants (grade B) :

- le sexe féminin,
  - l'âge,
  - la prise de nombreux médicaments,
  - certains régimes alimentaires,
  - les troubles psychiatriques et la notion de maltraitance physique ou d'abus sexuels
- (21), niveau 1, (22, 23), niveau 2).

Les facteurs génétiques n'interviennent pas dans la constipation chronique bien qu'un contexte familial soit souvent rapporté (accord professionnel).

## 6. Physiologie du système digestif

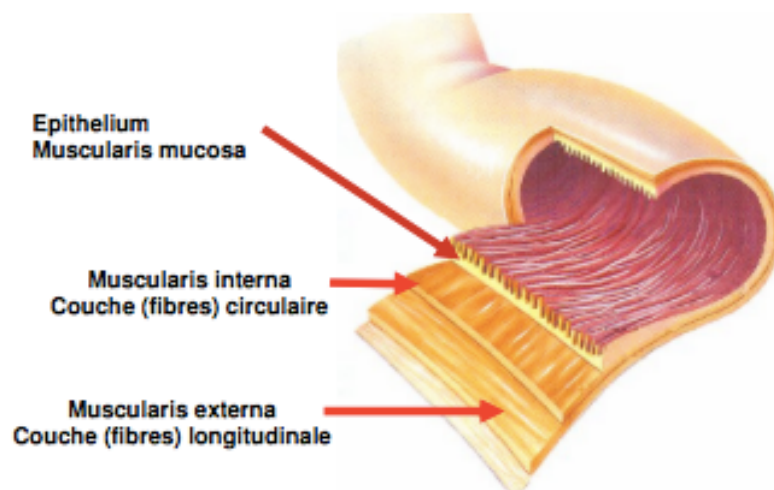


**Figure 2.** Anatomie générale du système digestif d'après Netter.

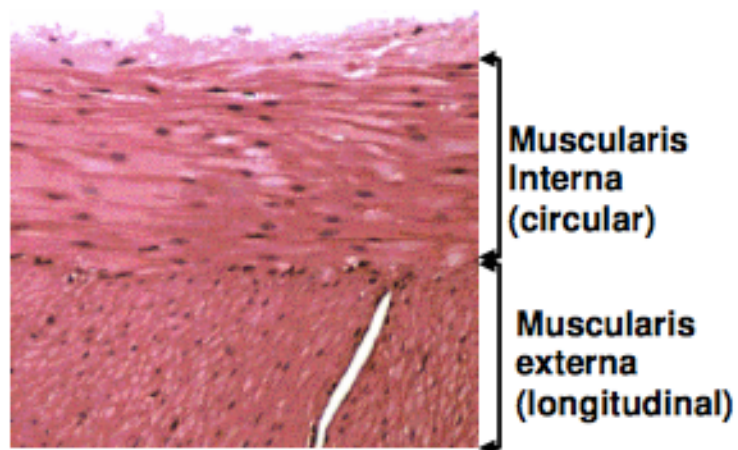
La paroi digestive est typiquement formée de deux couches de muscles lisses (figure 3 et 4) dont l'activité doit être coordonnée: (24)

- une couche longitudinale externe
- une couche circulaire interne

A cela peut s'ajouter du muscle lisse oblique (estomac) ou du muscle strié (œsophage, sphincter anal externe). Le muscle longitudinal peut former un manchon (IG) ou bien être regroupé sous forme de bande (ténia coli) sur le caecum ou le côlon.



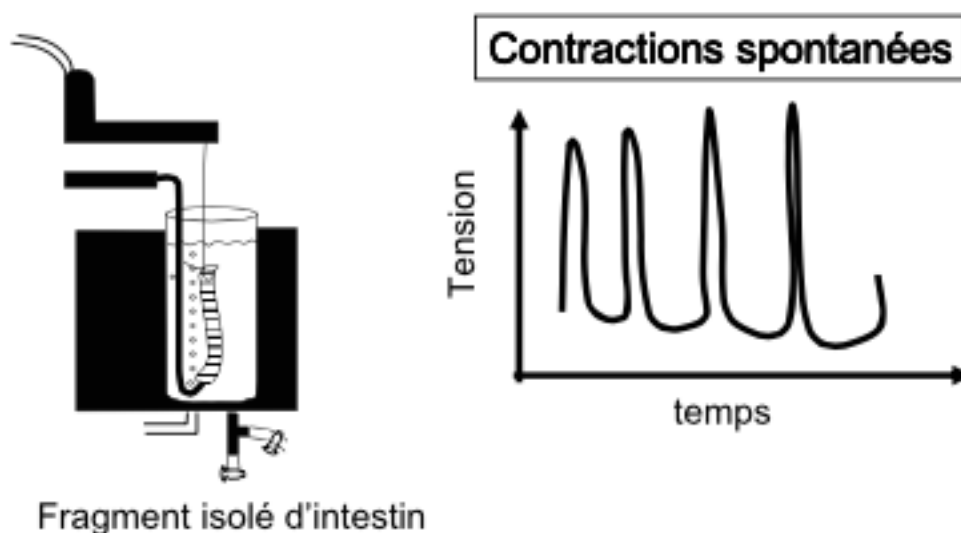
**Figure 3.** Les couches musculaires lisses du tube digestif.



**Figure 4.** Les 2 couches musculaires de l'intestin

La différence majeure entre un muscle strié et un muscle lisse est que ce dernier est doué d'automatismes alors que l'activité motrice d'un muscle strié est subordonnée à une commande par le système nerveux extrinsèque. Un segment d'intestin isolé et placé dans un liquide de survie se contracte régulièrement (fig. 5) ; pour le tube digestif, le système nerveux ne joue qu'un rôle de coordination et de modulation de l'activité motrice grâce à l'existence de plexus nerveux.

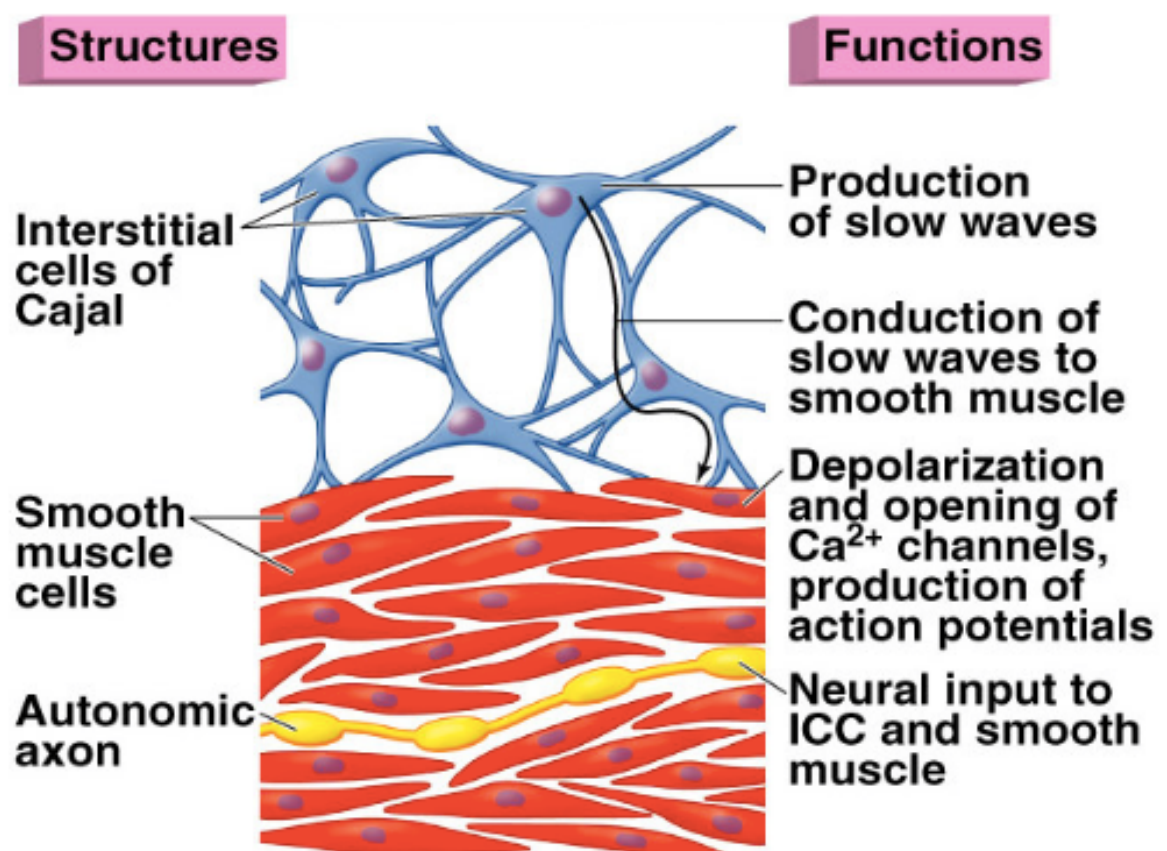
L'automatisme du tube digestif repose sur l'existence de cellules spécialisées : les cellules interstitielles de Cajal (CIC).



**Figure 5. Automatisme de l'intestin : mise en évidence in vitro.** Un fragment d'intestin placé dans un liquide de survie se contracte spontanément en dehors de toute innervation extrinsèque.

## Les cellules interstitielles de Cajal (CIC)

Les cellules interstitielles de Cajal (CIC) sont des cellules différentes des fibres lisses (elles sont pauvres en éléments contractiles). Elles sont principalement localisées entre les couches musculaires longitudinales et circulaires au voisinage des plexus myentériques (figure 6). Elles développent de nombreuses ramifications interconnectées pour former un réseau. Elles sont connectées aux cellules lisses par des jonctions serrées ce qui donne à l'ensemble des propriétés de « câble ».



**Figure 6.** Les cellules interstitielles de Cajal sont à l'origine de l'automatisme des fibres lisses gastro-intestinales. Elles sont situées entre les couches musculaires lisses longitudinales et circulaires et autour des ganglions des plexus myentériques.

### **Les cellules de Cajal ont 4 fonctions majeures :**

- 1) elles sont le siège de l'automatisme du tube digestif (pacemaker)
- 2) elles assurent la dépolarisation des cellules musculaires lisses en ouvrant leurs canaux calciques "voltage dépendant". Cela est à l'origine des ondes lentes (OL) c'est-à-dire des oscillations régulières du potentiel de repos des fibres lisses. Ces OL déterminent un rythme électrique de base (REB) dont la fréquence est propre aux différents segments du tube digestif.
- 3) elles assurent la conduction électronique des ondes lentes (propriétés de câble).
- 4) Les CIC situées au cœur même des fibres lisses assurent la liaison entre les motoneurones (excitateurs ou inhibiteurs) et les fibres lisses. Les motoneurones innervent "en passage" des varicosités terminales au contact avec les CIC.

Les CIC peuvent se regrouper en certaines zones et former de véritables pacemaker locaux (comme au niveau de la grande courbure de l'estomac). En revanche, tous les segments de l'IG possèdent des CIC qui se répartissent sur l'ensemble de sa longueur.

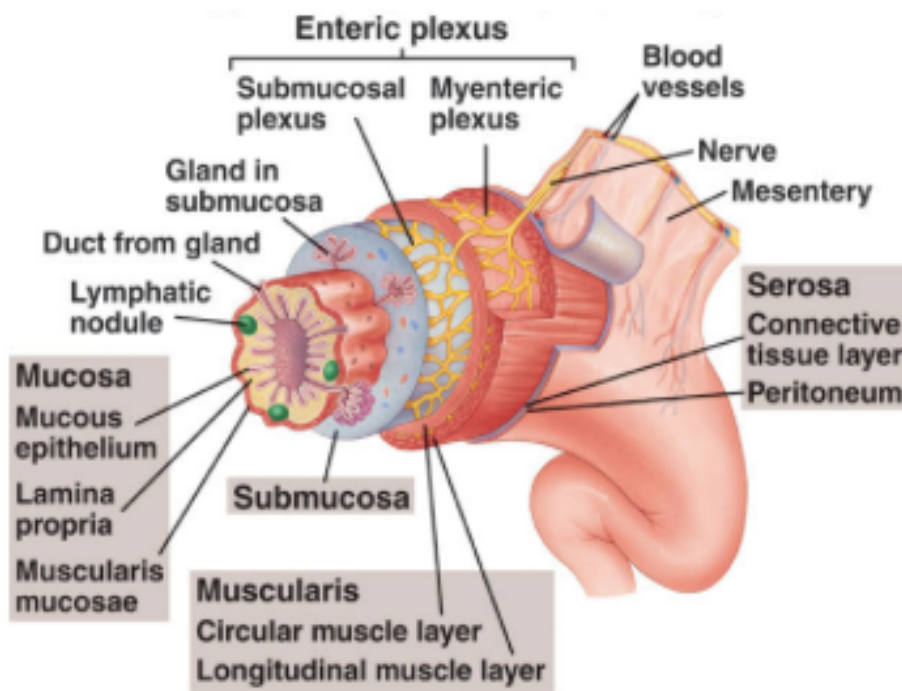
Les CIC sont absentes de certaines zones (ex. grosse tubérosité de l'estomac) qui de ce fait ne possèdent pas d'activité automatique. De même certaines pathologies comme l'achalasie seraient dues à des déficits en CIC.

### **Régulation de la motricité par le système nerveux.**

La paroi de l'intestin est très riche en neurones (l'intestin contient autant de neurones que le système nerveux central). On reconnaît une innervation intrinsèque (majoritaire) située en totalité dans la paroi digestive et une innervation extrinsèque dont les neurones ont les corps cellulaires en dehors de la paroi digestive.

Le système nerveux intrinsèque (ou entérique) forme des plexus intramuraux. Le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach) est le plus volumineux. Il est situé entre

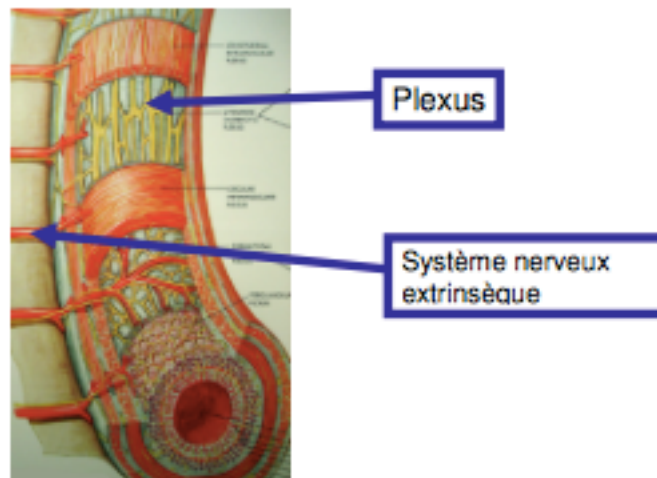
les couches musculaires longitudinales et circulaires responsables du contrôle moteur (fig. 10.9).



**Figure 7. Plexus nerveux de l'intestin.**

Le plexus myentérique (ou d'Auerbach) est situé entre les couches musculaires longitudinales et circulaires. Le second système est le sous-muqueux (de Meissner). Le plexus sous-muqueux (de Meissner) est moins développé et il est impliqué dans les sécrétions gastro-intestinales et le débit sanguin local.

Les plexus reçoivent des afférences du système nerveux extrinsèque (système parasympathique et sympathique) et ils émettent des axones efférents primaires qui remontent vers le système nerveux central (substances grise médullaire, ganglion paravertébraux) ce qui est le support de la viscéro- sensibilité (mécanique, chimique,...) (figure 8)



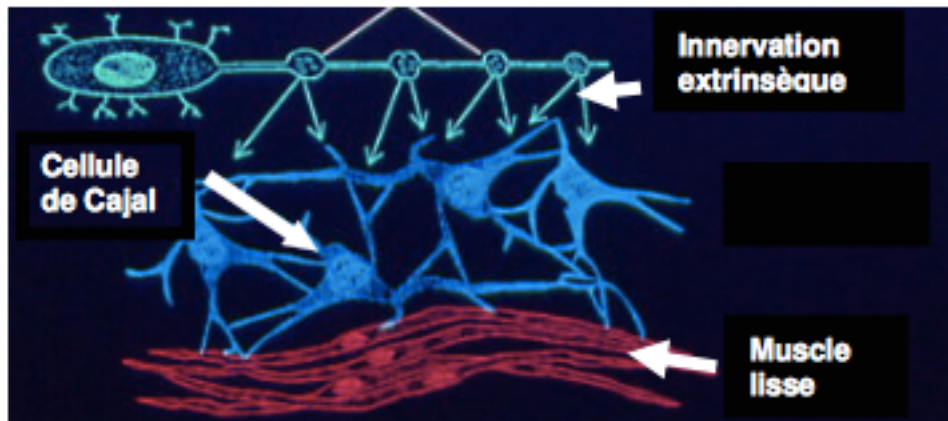
**Figure 8. Couplage de l'innervation intrinsèque et de l'innervation extrinsèque.**

Les plexus de la paroi digestive sont contrôlés par l'innervation extrinsèque de type parasympathique et orthosympathique.

Le couplage entre le système nerveux intrinsèque et les fibres lisses est assuré par les cellules de Cajal. Les neuromédiateurs sont libérés des varicosités neuronales avec une organisation synaptique dite "en passage" (figure 9) ce qui est différent de l'organisation vue dans une plaque motrice pour les fibres striées. Les neurones de plexus libèrent différents neuromédiateurs : acétylcholine (neurone cholinergique), sérotonine (neurone sérotoninergique), VIP (vaso-intestinal peptide) etc.

Le principal rôle du système nerveux entérique est d'assurer la coordination des 2 couches musculaires dans le sens oral-aboral lors de la contraction intestinale avec le réflexe péristaltique comme exemple prototype.





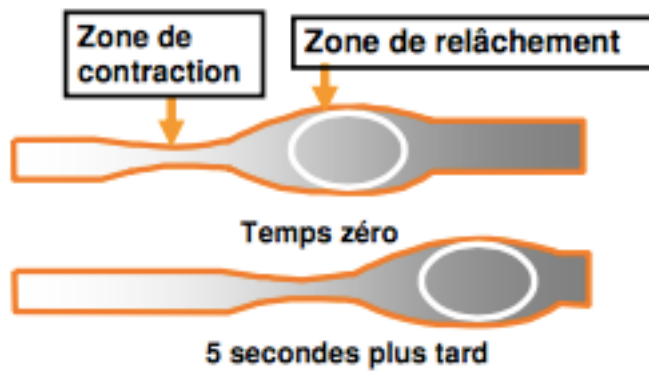
**Figure 9. Couplage entre l'innervation intrinsèque intramurale et la musculature lisse par les cellules de Cajal.**

Les neurotransmetteurs diffusent à partir des varicosités axonales vers les cellules interstitielles de Cajal (organisation synaptique dite en passage)

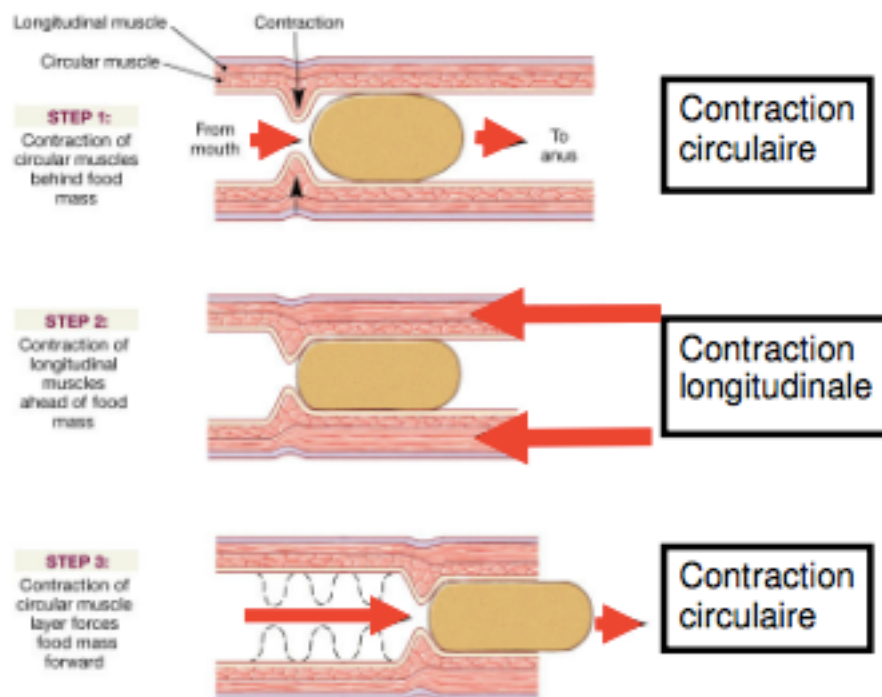
**Rôle du système nerveux entérique dans la contraction péristaltique de l'intestin (loi de l'intestin):**

Le rôle principal de l'innervation intrinsèque est d'assurer la coordination du fonctionnement gastro-intestinal dans le sens oral-aboral. Le réflexe péristaltique en est un exemple type.

En 1899, Bayliss & Starling énoncent un principe connu depuis lors sous le nom de la loi de l'intestin : lorsque l'intestin est soumis à une excitation (mécanique, chimique ou électrique) on observe une contraction en amont sur 2-3 cm et une inhibition en aval sur 6-7 cm (fig. 10 et 11).



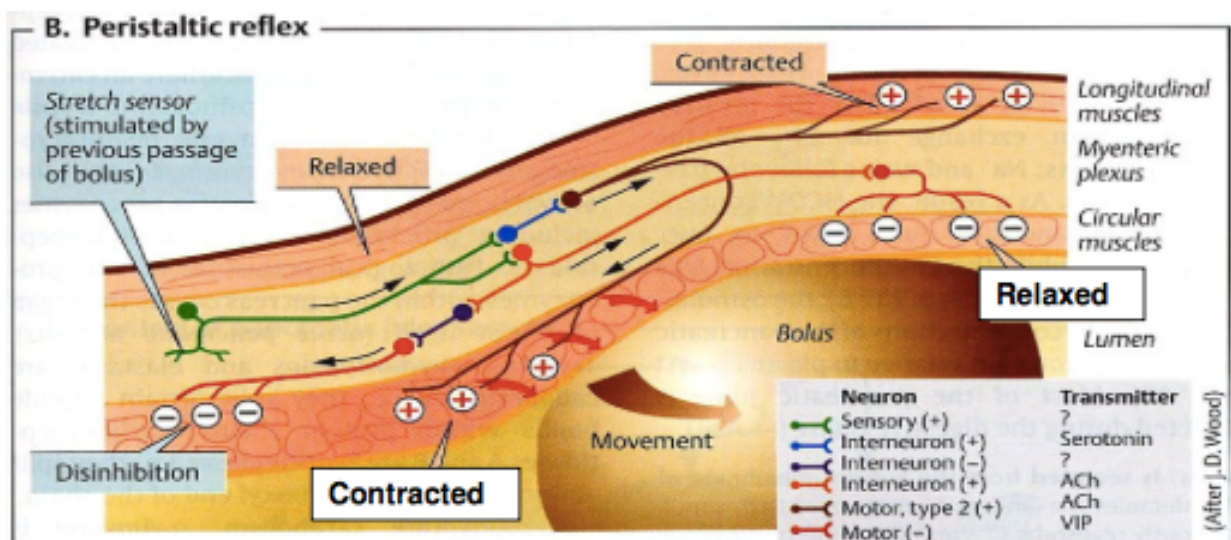
**Figure 10.** La contraction élémentaire de l'intestin : l'onde péristaltique et la loi de l'intestin.



**Figure 11.** Séquences d'évènements musculaires pour l'onde péristaltique.

Grâce à la contraction de la longitudinale, le bol avance dans l'intestin comme le pied dans une chaussette.

La figure 12 montre de façon simplifiée le rôle du système entérique. Le point de départ est l'étirement de la paroi de l'intestin par l'arrivée d'un bol. Cet étirement est détecté par des mécanorécepteurs situés dans la paroi. Les neurones sensoriels font synapse avec des interneurones qui vont assurer (i) en aval la contraction de la couche longitudinale (qui tire la paroi vers l'arrière (comme une chaussette) et qui relâche la couche circulaire sous-jacente), (ii) en amont une contraction de la couche circulaire (qui pousse le bol vers l'aval et un relâchement longitudinal. Les interneurones sont cholinergiques ; les motoneurones inhibiteurs libèrent du VIP et du NO ; les excitateurs libèrent de l'acétylcholine et de la substance P.



**Figure 12. Rôle du système entérique dans la progression de l'onde péristaltique.**

Le point de départ est un étirement de la paroi (stretch) par le passage du bol. Cela active à la fois des neurones inhibiteurs (ce qui va relâcher les zones plus avales) et des neurones stimulateurs (ce qui va entraîner la contraction de la couche circulaire).

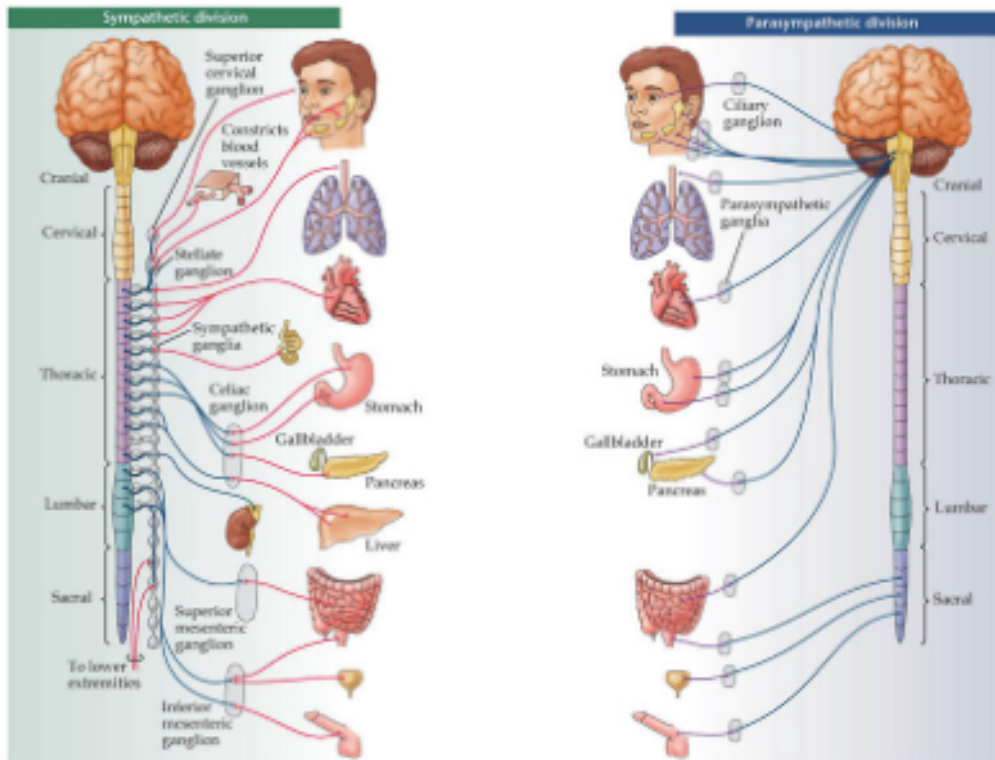
## **L'innervation extrinsèque**

L'innervation extrinsèque est double : parasymphatique (PS) et sympathique (S) (figure 13). Le PS a pour origine le bulbe avec la voie vagale et la moelle sacrée avec les nerfs pelviens. L'innervation vagale est surtout importante au niveau de l'estomac et de la partie proximale de l'intestin. Les fibres PS font synapse au niveau des plexus aussi bien sur la population des motoneurones excitateurs cholinergiques que sur les motoneurones inhibiteurs (VIP/NO). L'innervation vagale est impliquée aussi bien dans les contractions que dans les relâchements de la paroi digestive (relaxation vagale de l'estomac liée au réflexe de déglutition). L'innervation vagale a les rôles suivants :

- 1) la relaxation de l'estomac (zone fundique) pour la réception des aliments
- 2) le tonus vagal diminue la fréquence des contractions de l'estomac (effet chronotrope négatif) mais en renforce les contractions.
- 3) L'innervation vagale est impliquée dans la sécrétion de l'estomac (via la gastrine

## Sympathique

## Parasympathique



**Figure 13. Anatomie générale de système nerveux autonome**

### Le système nerveux sympathique

La plupart des fibres sympathiques post-ganglionnaires proviennent des ganglions coeliaques et mésentériques. Les fibres sympathiques sont inhibitrices et elles sont largement impliquées dans de nombreux réflexes d'inhibition à point de départ digestif (iléus paralytique) ou non digestif (péritoine, peau...). Les fibres sympathiques (avec la noradrénaline comme médiateur), agissent en inhibant de façon présynaptique les fibres post-ganglionnaires du PS (récepteur de type  $\alpha$ ) ou par une inhibition directe (récepteur  $\beta$ ). Au niveau des sphincters, le système sympathique joue un rôle excitateur avec des contractions.

## **Les fibres efférentes sensibles**

Le tube digestif possède de nombreux neurones assurant la viscéro-sensibilité (80% des fibres vagues sont des fibres sensibles). Elles remontent vers le système nerveux central via le nerf splanchnique.

### **Mise en jeu de l'innervation extrinsèque : les réflexes intestinaux longs**

L'innervation extrinsèque (sympathique) implique de nombreux réflexes:

- La distension de l'iléon ou l'instillation d'une solution glucidique dans l'iléon entraîne une inhibition de la vidange gastrique et de la motricité intestinale. On parle de frein iléal. Il assure le bon déroulement temporel de la digestion.

- La distension d'un segment de l'intestin par des gaz ou les manipulations chirurgicales dont la simple ouverture du péritoine entraîne une inhibition de la motricité intestinale qui passe par les splanchniques. L'iléus paralytique peut être à l'origine d'occlusion intestinale réflexe et fonctionnelle. C'est ainsi que le péristaltisme intestinal s'arrête au contact d'un foyer infectieux (appendicite, péritonite). Certains médicaments ont pour effet des iléus paralytiques (ketamine). L'iléus post-opératoire devient pathologique au-delà de 48-72h. La reprise de la motricité intestinale doit se faire en quelques heures pour le grêle et en 24-48h pour le côlon. Les morphiniques ralentissent la reprise de la motricité digestive. Il n'existe pas de traitement préventif des iléus paralytiques (les prokinétiques comme le métoclopramide ou la dompéridone – Motilium®, n'ont pas démontré leur efficacité).

Ce réflexe est dû à la distension de l'estomac (liée à la prise de nourriture), il peut déclencher des mouvements de masse au niveau du côlon et le besoin de défécation.

## **7. Physiopathologie de la constipation (25)**

### **a. Constipation occasionnelle.**

La constipation occasionnelle est une entité à part. Le malade se plaint d'une constipation apparue assez brutalement dans des circonstances particulières telles que les derniers mois de la grossesse, un alitement, un voyage.

### **b. Constipation secondaire.**

Parmi les autres causes de constipation, on oppose les constipations qui sont secondaires à une cause organique (constipation « symptôme ») aux constipations idiopathiques (constipation « maladie »).

La recherche d'une cause organique, avant tout une sténose colique, s'impose devant toute constipation récente ou récemment aggravé.



| <b>Causes digestives</b>                                  |  |
|---|--|
| <b>Anomalies coliques</b>                                 |  |
| Tumeurs   | mégacôlon congénital ou acquis           |
| Sténoses non tumorales                                    | pseudo obstruction intestinale chronique |
| compressions extrinsèques                                 |  |
| <b>Anomalies ano-rectales</b>                             |  |
| tumeurs   | fissures anales                          |
| rectites et rectosigmoïdites                              | hémorroïdes compliquées                  |
| sténoses  | anus ectopique antérieur                 |
| autres séquelles chirurgicales                            |  |
| <b>Causes endocriniennes, métaboliques et générales</b>   |  |
| Hypothyroïdie et panhypopituitarisme                      | hypokaliémie (laxatifs, diurétiques)     |
| hyperparathyroïdie et autres hypercalcémies               | porphyries                               |
| phéochromocytome  | collagénoses                             |
| acromégalie   | mucoviscidose                            |
| insuffisance rénale                                       |  |
| <b>Causes neurologiques et constipation psychogène</b>    |  |
| <b>Système nerveux périphérique</b>                       |  |
| dysautonomie (diabète, amylose, syndrome paranéoplasique) | ganglioneuromatose                       |
| <b>Système nerveux central</b>                            |  |
| Maladie de parkinson                                      |  |
| tumeur cérébrale  | paraplégie post-traumatique              |
| accidents vasculaires cérébraux                           | méningocèle                              |
| sclérose en plaques                                       | lésions de la queue de cheval            |
| <b>Constipations psychogènes</b>                          |  |
| états dépressifs  | autres névroses                          |
| états démentiels  | conflits affectifs                       |
| autres psychoses  | bénéfices secondaires                    |
| névroses obsessionnelles ou phobiques                     |  |

**Tableau 1. Principales étiologies organiques de constipation. (3, 26)**

Une cause médicamenteuse ou toxique doit être cherchée systématiquement chez des malades se plaignant de constipation récente. Chez les toxicomanes et notamment les morphinomanes, la constipation est quasi constante.

### **c. Constipation idiopathique.**

D'un point de vue physiopathologique, la constipation idiopathique, fonctionnelle (ou constipation maladie), est une constipation chronique qui peut être due soit à un ralentissement du transit, soit à une obstruction distale contrariant l'évacuation rectale, soit aux deux mécanismes à la fois. En cas d'obstruction distale sans ralentissement du transit, le nombre de selles hebdomadaires peut être normal.

#### **i. Ralentissement du transit colique.**

Les troubles de la progression au niveau du côlon sont liés soit à une réduction de l'activité motrice soit, paradoxalement, à une hyperactivité motrice.

L'hypomotricité (côlon atone) se caractérise par une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions coliques de grande amplitude qui se propagent le long du cadre colique en provoquant les mouvements de masse



**Figure 14. Temps de transit des marqueurs radio-opaques objectivant une constipation de transit : les marqueurs résiduels sont répartis sur le cadre colique.**

L'hyperactivité correspond à une augmentation des contractions segmentaires dans la région sigmoïdienne, qui freinent la progression des matières. Ce type de constipation est souvent marqué par l'existence de douleurs abdominales.

Le manque d'activité physique, le déficit en fibres alimentaires et une ration hydrique insuffisante jouent un rôle dans le ralentissement du transit. L'intervention de facteurs psychologiques est aussi déterminante.

#### ii. Troubles de l'évacuation rectale (dyschésie).

Une dyschésie peut être la conséquence d'un dysfonctionnement des sphincters de l'anus entraînant un défaut d'ouverture du canal anal lors de la poussée exonératrice (dyssynergie anorectale), de troubles de la statique pelvienne postérieure, d'une altération de la sensation de besoin exonérateur due à une hyposensibilité rectale ou un mégarectum.

Plusieurs troubles de la statique ou dynamique pelvienne postérieure peuvent provoquer une dyschésie :

- la rectocèle est une hernie à travers la partie basse de la cloison rectovaginale qui conduit à réaliser des manœuvres digitales endovaginales pour faciliter l'exonération ;

- la procidence rectale interne, encore appelée intussusception ou prolapsus rectal interne est une invagination de la paroi rectale dans le canal anal lors de l'effort de poussée ;

- le syndrome du périnée descendant se définit comme une descente anormale de l'angle anorectal au-dessous de la ligne pubococcygienne ce qui rend moins efficace la poussée exonératrice ;

- enfin une dyschésie peut traduire une hyposensibilité rectale qui atténue ou supprime la sensation de besoin exonérateur. Cette hyposensibilité peut être secondaire à une maladie neurologique telle que la séquelle d'un syndrome de la queue-de-cheval. Elle peut s'expliquer également par un mégarectum. Il s'agit d'une cause fréquente de constipation chez le sujet âgé.

## **8. Constipation chronique iatrogène (27)**

Au 2 septembre 2013, le dictionnaire Vidal comptait 11 475 spécialités disponibles sur le marché français, y compris les génériques et les molécules commercialisées à des dosages différents ou ayant plusieurs voies d'administration. Parmi celles-ci, 3788, soit 33%, rapportent la constipation comme effet indésirable.

Il n'est pas possible de rapporter toutes les molécules pouvant induire une constipation. Il est habituel de penser à cet effet secondaire chez un patient traité par opiacé, antidépresseur tricyclique ou -setrons; il est moins habituel d'y penser chez un patient ayant un traitement au long cours par inhibiteur de la pompe à protons, une statine, un anti-inflammatoire non stéroïdien ou un biphosphonate bien que toutes ces classes thérapeutiques comportent la constipation comme effet secondaire.

Les principales familles thérapeutiques susceptible d'induire une constipation, parfois sévère et pouvant nécessiter l'interruption du traitement, sont rapportées dans le tableau 2 ci dessous

### **a. Comment évaluer une constipation iatrogène ?**

Le principe de l'évaluation d'un patient chez qui une constipation iatrogène est suspectée ne présente pas de spécificité particulière. Il est nécessaire d'apprécier la forme et la consistance des selles selon l'échelle de Bristol, leur fréquence, la présence d'un syndrome dyschésique, de recherche des manoeuvres défécatoires et des signes d'alarme comme la présence de sang dans les selles, une altération de l'état général, voir une anomalie à l'examen clinique.

Selon le contexte clinique, l'âge du patient, les antécédents personnels et familiaux, il peut être nécessaire de réaliser un bilan biologique simple ou des explorations morphologiques, dont une coloscopie, selon les recommandations actuelles.

Parmi les différents scores développés ces dernières années, certains comme le PACSYM (patient assesment of constipation symptom) ou le BFI (Bowel Function Index) ont été mis au point pour évaluer la sévérité de la constipation, dont la constipation induite par les opiacés, essentiellement dans le cadre d'études de phase 3. Ces scores sont peu maniables en pratique clinique quotidienne.

Il faut privilégier l'utilisation de calendrier prospectif utilisant l'échelle de Bristol et la fréquence des selles qui permettra de juger de la sévérité de la plainte et son évolution sous traitement.

**Tableau 2. Liste non exhaustive des molécules ou familles de molécules pouvant induire une constipation selon le dictionnaire Vidal**

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Antalgiques                      | opioïdes forts: morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone, tramadol, codéine      |
| Hypocholestérolémiant            | statine  |
| Biphosphonate                    |  |
| Antidépresseurs                  | tricycliques, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, duloxétine                  |
| Antipsychotiques                 | Neuroleptiques, anticholinergiques   |
| Anti-histaminiques               | Anti H1, anti H2   |
| Anti-hypertenseurs               | inhibiteurs enzyme de conversion, antagonistes calciques, bêta bloquant, diurétiques |
| Anti-inflammatoire non stéroïdes |  |
| Anti-agrégant plaquettaire       | clopidogrel  |
| Inhibiteur de la pompe à protons | oméprazole, esoméprazole, lanzoprazole, pantoprazole, rabéprazole                    |
| Anti-nauséeux                    | -setrons   |
| Fer                              |  |
| Calcium                          |  |
| Anti-cancéreux                   | carboplatine, gemcitabine, docetaxel, vincristine, exemestane                        |
| Anti-diabétiques oraux           | gliclazide, reparinide   |
| Autres                           | méthadone, ribavirine, varenicline, tacrolimus                                       |

## **b. Quelle prise en charge thérapeutique des constipations iatrogènes ?**

La prise en charge des constipations iatrogènes est similaire à celle des autres formes de constipation exceptée celle induite par les opiacés. Une fois le médicament formellement identifié, il faut se poser la question de la poursuite de ce traitement après avoir évalué le rapport bénéfice/risque.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques dans cette situation clinique.

Bien que leur niveau de preuve soit faible sur l'efficacité, les règles hygiéno-diététiques doivent être préconisées. (28)

En cas d'échec, les laxatifs osmotiques peuvent être prescrits ou il serait possible d'utiliser les molécules ayant une action sur la motricité colique comme le prucalopride ou le dulcolax même si ces molécules n'ont pas été testées dans cette situation.

## **c. Existe-t-il un terrain favorisant la survenue d'une constipation iatrogène ?**

Le symptôme constipation est fréquent dans la population occidentale; selon les études américaines sa prévalence varie entre 12 et 19 % (29, 21) et sa prévalence augmente progressivement avec l'âge (30) et donc avec le risque d'être polymédiqué. Il est probable que chez un patient se plaignant déjà d'une constipation chronique, quel qu'en soit le mécanisme, la prise répétée d'une molécule susceptible de ralentir le transit colique ou de modifier la sensibilité recto-colique aura tendance à majorer le symptôme. De même, il est possible que les facteurs classiquement associés à la constipation, comme la diminution de la mobilité, peuvent favoriser l'apparition d'une constipation induite par un médicament. Enfin, l'association de plusieurs molécules, comme par exemple des antidépresseurs et des antalgiques de



niveau 2 ou 3, ayant chacune un effet délétère sur le transit colique, favorise certainement l'apparition d'une constipation induite.

## **9. Traitements laxatifs (1, 31)**

Plus de 150 spécialités sont disponibles sans prescription médicale ce qui incite largement à l'automédication

Cinq groupes de laxatifs peuvent être différenciés: laxatifs de lest, laxatifs osmotiques, laxatifs lubrifiants, laxatifs stimulants et irritants, laxatifs par voie rectale.

### **Les laxatifs de lest**

Les laxatifs de lest sont des mucilages regroupant des macromolécules de nature pecto-cellulosique : les gels obtenus à partir de graines (ispaghul, lin, psyllium), de gommes (sterculia, karaya, guar) ou d'algues rouges (agar-agar ou gélose).

Les laxatifs de lest forment un ballast qui retient l'eau dans la lumière intestinale. Leur effet résulte de la corrélation entre le volume du contenu colique et la fréquence des contractions propulsives. Les laxatifs de lest augmentent la fréquence des selles et améliorent leur consistance ((32, 33), niveau 2). Ils sont recommandés comme traitement de première intention (grade B).

### **Les laxatifs osmotiques**

Il existe plusieurs sortes de laxatifs osmotiques : les laxatifs sucrés (disaccharides de synthèse, polyols), les macrogols (PEG) et les laxatifs salins.

Les contre-indications sont communes à tous les laxatifs osmotiques :

– maladies inflammatoires du côlon (maladie de Crohn, rectocolite ulcéreuse...);

- syndromes occlusif ou subocclusif ;
- douleurs abdominales de cause indéterminée.

Ils sont recommandés en première intention pour leur efficacité et leur bonne tolérance (grade B). Ils augmentent la fréquence des selles, modifient leur consistance et limitent les efforts de poussée ((34-37), niveau 2).

Les laxatifs hydratants (macrogol) ne sont pas métabolisés par la microflore colique et exercent un effet osmotique en fixant les molécules d'eau ce qui contribue au ramollissement des selles. Ces laxatifs bénéficient d'un excellent rapport coût efficacité ((38), niveau 2, grade B) et doivent être préférés chez la femme enceinte.

Les sels de magnésium (hydroxyde de magnésium) ont des effets osmotiques importants qui les rapprochent de la classe des laxatifs stimulants. Ils modifient les échanges hydroélectrolytiques ([39], niveau 4, [40], niveau 2).

L'effet osmotique des sucres non absorbables (lactitol, lactulose, mannitol, pentaérythritol et sorbitol) résulte de leurs concentrations dans l'intestin grêle et le colon. La production intra colique d'acides gras volatiles augmente leur pouvoir osmotique mais celle des gaz favorise les ballonnements ([41], niveau 1).

Les laxatifs osmotiques sont recommandés en première intention pour leur efficacité et leur bonne tolérance (grade B).

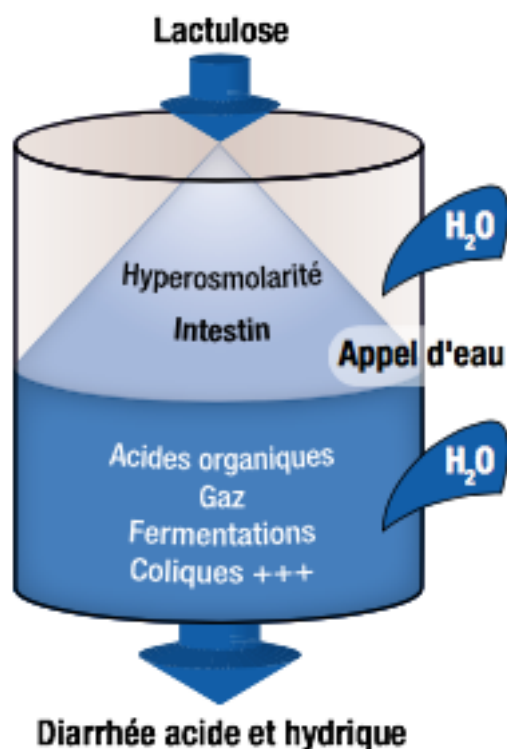
### **Les disaccharides de synthèse:**

Le lactulose et le lactitol (Importal®) sont des disaccharides de synthèse, non résorbés dans le tube digestif. Ils agissent au niveau du grêle en 24 à 48 heures, par un effet osmotique (*figure 15*).

Dans le côlon, ils sont hydrolysés par les enzymes bactériennes (bactéries saccharolytiques du côlon, essentiellement *Lactobacillus* et *Bactéroïdes sp.*) en acides organiques (lactique, acétique), qui vont abaisser le pH colique et permettre, en conséquence, de stimuler le péristaltisme. L'énergie libérée par la fermentation du lactulose est utilisée par les bactéries pour se développer.

Il en résulte un phénomène dit "d'adaptation", c'est-à-dire que lors de l'administration chronique de cette molécule, les bactéries, la métabolisant, prolifèrent, aboutissant à une augmentation de leur capacité métabolique, d'où une diminution de l'effet laxatif. L'effet laxatif n'entre dès lors en action que lorsque la capacité de métabolisation de la flore bactérienne est dépassée et que le lactulose non digéré est éliminé.

Les spécialités à base de lactulose (Duphalac®, Lactulose Biphar® et autres) et de lactitol (Importal ®) sont administrées à la dose quotidienne de 15 à 20 g, en une prise le matin à jeun ou en 3 prises avant les repas, avec un grand verre d'eau froide.



**Figure 15. Mécanisme d'action du lactulose**

## Les polyols

Les polyols comprennent :

- le sorbitol (Sorbitol Delalande®), le plus employé des polyols ;
- le mannitol (Manicol®), un isomère du sorbitol, extrait de la manne (ou suc épais obtenu par incision de l'écorce) de *Fraxinus Ornus* L (Oleaceae) ;
- le pentaérythritol (Auxitrans Manicol®), un polyalcool ramifié de synthèse.

Par leur effet laxatif osmotique, les polyols favorisent l'hyperhydratation du contenu intestinal et accélèrent le transit. Par ailleurs, ils stimulent la cholécystokinine.

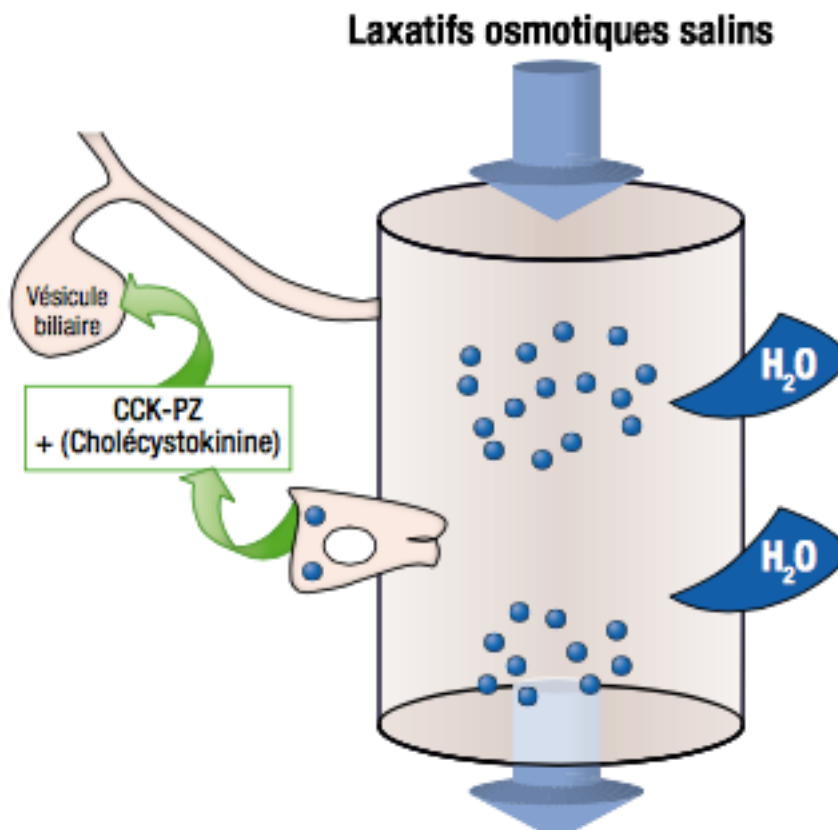
## Les PEG

Ces laxatifs portent le nom de polyéthylène glycol (PEG) dans la Pharmacopée européenne ou de macrogol en dénomination internationale (*figure 16*). Trois laxatifs

osmotiques sont constitués de macrogol, non hydrolysés par les bactéries coliques : macrogol 4000 (Forlax®), et macrogol 3500 + électrolytes (Movicol®, Transipeg®).

Ces PEG sont utilisés depuis longtemps pour préparer les patients à la coloscopie ou à une intervention chirurgicale. Ils n'engendrent pas la formation d'acides organiques et entraînent littéralement un nettoyage complet du côlon.

Ces polyéthylènes glycols de haut poids moléculaire (à la différence des PEG utilisés comme excipients) sont de longs polymères linéaires qui retiennent les molécules d'eau par des liaisons hydrogène. Cela permet d'augmenter le volume des liquides intestinaux, à l'origine de l'effet laxatif.



**Figure 16. Mécanisme d'action du PEG.**

## **Les laxatifs lubrifiants et émoullients**

Les laxatifs émoullients (lubrifiants) peuvent être proposés en seconde intention. Ils sont essentiellement représentés par les huiles de paraffine non absorbables qui modifient le transit en lubrifiant le bol fécal. Des traitements prolongés par les huiles minérales peuvent majorer une incontinence anale et favoriser des suintements anaux. Leur prise au long cours peut également être à l'origine de déficits en vitamines liposolubles A, D, E et K. Enfin, il existe un risque de fausses routes chez les sujets âgés (pneumopathies huileuses) ([42], niveau 4). Les laxatifs émoullients peuvent être proposés en seconde intention (grade C).

Chez des patients allongés, affaiblis ou présentant un reflux gastro-œsophagien ou des troubles de la déglutition, la prise d'huile de paraffine expose, en cas de fausse route, à un risque d'inhalation bronchique contre-indiquant sa prise chez le sujet âgé alité. Comme pour tout laxatif, le traitement doit être de courte durée. À forte dose, la paraffine expose à un risque de suintement anal, avec prurit éventuel.

La paraffine (*alias* vaseline) liquide, par voie orale, facilite l'exonération des selles qu'elle lubrifie et ramollit.

Elle est disponible en pharmacie, nature (Huile de paraffine Gilbert, Parlax®) ou sous forme de gelée par addition de paraffine solide ou similaire (Lansöyl® orange ou autres, Lubentyl®). L'huile de paraffine s'utilise à la dose quotidienne de 1 à 3 cuillères à soupe d'huile, de confiture ou de paillettes, entre les repas.

Ces huiles minérales sont à administrer de préférence soit le matin à jeun, soit à distance des repas. En cas de prise le soir, il faut tenir compte du délai d'action (6 à

8 heures) et recommander de ne pas s'aliter dans les deux heures qui suivent. Comme pour tout laxatif, le traitement doit être de courte durée.

## **Les laxatifs par voie rectale**

Les laxatifs destinés à la voie rectale, disponibles en France, diffèrent par leur formule chimique et leur mode d'action. Ils sont classés selon leur mode d'action.

### **Effet osmotique**

Microlax® est un gel rectal à base de sorbitol et de laurylsulfate de sodium. Il s'agit d'un laxatif osmotique qui agit en 5 à 20 minutes selon son RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Le glycérol (*alias* glycérine), sous forme de suppositoires ou de gel (tel que Bébégel®, utilisable aussi chez l'adulte en dépit de son nom), agit en 5 à 30 minutes selon son RCP (*Vidal 2008*) ; son action résulte sans doute d'un effet à la fois osmotique, stimulant et lubrifiant. Il s'agit du principe actif le plus utilisé. La répétition au long cours de son administration est probablement un élément de perturbation du réflexe normal.

Dans certaines préparations, plusieurs principes actifs peuvent être associés. C'est le cas de Rectopanbiline® gel rectal et Rectopanbiline® suppositoire qui renferment notamment de l'extrait de bile de bœuf (déclenche le réflexe d'exonération) et de la glycérine.



## **Effet stimulant**

Le bisacodyl (Dulcolax®) est un laxatif stimulant, qui agit en 30 à 60 minutes. Cette forme est réservée à l'adulte, à raison d'un suppositoire par jour, une demi-heure avant l'heure choisie pour l'évacuation intestinale. Normacol® lavement est composé de phosphates de sodium en solution hypertonique. Selon son RCP, c'est un laxatif "irritant" qui agit dans les 5 minutes, contre indiqué en cas de désordres hydro-électrolytiques avec rétention sodée.

## **Dégagement gazeux, CO<sub>2</sub>**

Les suppositoires Eductyl® sont constitués de tartrate acide de potassium et de bicarbonate de sodium qui libèrent du gaz carbonique en milieu humide au niveau du rectum. Selon leur RCP, le volume de gaz carbonique dégagé augmente la pression intrarectale, ce qui déclenche le réflexe de l'exonération en quelques minutes. Ils présentent une bonne tolérance.

Les laxatifs par voie rectale (suppositoires et lavements) sont recommandés dans des situations particulières (grade C), en cas de troubles de l'évacuation, chez les sujets âgés ou les malades atteints de pathologie neurologique ((43), niveau4, (44), niveau 2).

## **Laxatifs stimulants**

Les laxatifs stimulants (anthracéniques, bisacodyl, docusate et picosulfate de sodium, huile de ricin), utilisés de manière prolongée, sont susceptibles de provoquer des troubles hydro-électrolytiques, d'altérer l'épithélium colique et de favoriser l'accoutumance qui incite à augmenter les posologies. Plus rarement, ils sont responsables d'ostéoarthropathies, de colites hémorragiques (séné) ou

d'insuffisance cardiaque à l'arrêt du traitement. En l'état actuel des connaissances, l'administration prolongée de laxatifs stimulants aux doses habituellement recommandées n'a pas d'effet carcinogène sur le côlon. Il est recommandé de réserver l'usage des laxatifs stimulants à des situations particulières (sujet âgé, constipation réfractaire aux autres traitements), sur de courtes périodes et sous surveillance médicale, en seconde intention en raison de leurs effets secondaires ((45), niveau 4, grade C).

## **Exemple du Colopeg :**

### **Propriété et mécanisme d'action:**

Le Colopeg constitue un laxatif osmotique. L'administration orale de la solution reconstituée, sous un volume important, entraîne une diarrhée assurant la vacuité colique. La composition du Colopeg est telle que les mouvements électrolytiques soient équilibrés sur l'ensemble de l'intestin, de telle façon que le bilan entre la quantité de soluté ingérée et la quantité de soluté évacuée dans les selles soit un bilan nul n'entraînant aucune perturbation biologique.

## **POINTS ESSENTIELS**

### **Les laxatifs à base de mucilages**

- Respect de la physiologie intestinale.
- Possibilité de ballonnement intestinal en début de traitement : début progressif.
- Délai d'action : 1 à 3 jours. Traitement continu.
- Effet maximal non immédiat (environ 1 semaine).
- Pas de prises de mucilages secs sans eau.
- Contre-indiqué en cas d'obstruction intestinale (interaction lopéramide et laxatifs de Lest).

### **Le lactulose**

- Troubles gastro-intestinaux en début de traitement qui régressent au bout de quelques jours : conseiller une prise d'eau importante.

- Dose quotidienne : 15 à 20 g/jour (adapter la posologie en cas de diarrhée). • Phénomène d'adaptation en prise chronique.
- Délai d'action : 1 à 2 jours.

### **Les polyols**

- Effet laxatif renforcé par la prise le matin à jeun.
- Délai d'action très variable : d'une demi-heure heure (pentaérythritol) à 2 jours. • À proscrire en cas d'obstruction des voies biliaires.
- Posologie : 10 à 15 g/jour sur un traitement d'appoint (laxatif/hépatotrope).
- Risque de diarrhée et douleurs abdominales en début de traitement.
- Irritants car ils stimulent la sécrétion de la bile.

### **Le PEG**

- Respect de la physiologie : pas de ballonnement, pas de flatulence/absence de fermentation colique.
- Pas de troubles hydro-électriques : solution iso-osmotique.
- Efficacité durable : indépendante de la flore colique.
- Grande innocuité car non absorbable (femme enceinte +++).
- Respecter un intervalle d'au moins deux heures entre les prises de PEG et d'autres médicaments.
- Traitement d'attaque : 3 sachets par jour, la posologie est adaptée par le patient en entretien.
- Reprise de transit en 24 à 48 heures.
- Attention contre-indication en cas de colopathies organiques inflammatoires.

### **Les laxatifs salins**

- À considérer comme laxatifs irritants/stimulants : même contre-indications, interactions médicamenteuses, effets indésirables que les laxatifs stimulants.
- Effet laxatif à des doses de 8 grammes/jour et purgatif à partir de 20 g/jour.
- Apparition d'une diarrhée si abus (notamment en cas de colopathie fonctionnelle).
  - Hydroxyde de magnésium : contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et d'hypermagnésémie et à administrer à distance des autres médicaments.
- Laxatifs salins à base de sodium contre-indiqués en cas d'hypertension, insuffisance cardiaque.
- Rapidité d'action : 5 à 10 heures.

## **La vaseline et la paraffine**

- Innocuité pour la muqueuse colique.
- Possibilité de suintement anal ou prurit.
- Prescription sur de brèves périodes (interférence avec le métabolisme des vitamines liposolubles).
- Prudence en cas de traitement par antivitamine K.
- Pas de prise avant le coucher (risque de pneumopathie huileuse) ou en cas d'alitement; à éviter chez le sujet très jeune et le sujet âgé.
- Délai d'action de 6 à 8 heures.

## **10. Nouveaux traitements laxatifs (46)**

De nouveaux traitements pharmacologiques de la constipation (pour les Nord-Américains, les laxatifs sont des traitements mais pas pharmacologiques...) ont récemment émergé. Certains sont dotés d'une action entérokinétique inédite, comme les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>4</sub>, certains ont une action sécrétoire colique et d'autres sont des antagonistes opioïdes ou agiraient par inhibition de la réabsorption des acides biliaires.

### **Agonistes des récepteurs 5-HT<sub>4</sub>**

La sérotonine joue un rôle essentiel dans la régulation de la motricité, de la sensibilité et de la sécrétion intestinale, notamment via les récepteurs 5-HT<sub>4</sub> du système nerveux entérique. Les agonistes de ces récepteurs ont logiquement suscité un vif intérêt, mais les premières molécules essayées ont déçu. Le cisapride, agoniste partiel, a été retiré en 2000, car il provoquait des arythmies mortelles en allongeant l'intervalle QT. Le tégasérod, agoniste partiel appartenant à une autre classe, avait démontré une efficacité dans le traitement de la constipation isolée ou associée à un syndrome de l'intestin irritable, mais il a également été retiré à la suite du signalement de complications cardiovasculaires qui lui étaient imputables, lesquelles seraient liées à un manque de sélectivité du médicament pour les récepteurs 5-HT<sub>4</sub>. La communauté scientifique s'est donc orientée vers des molécules de haute affinité et haute sélectivité pour ces récepteurs. Le prucalopride semble répondre à cette exigence. Trois essais de phase III ont été récemment publiés, totalisant 1 977 patients – avec une prédominance féminine nette – ayant une constipation chronique et randomisés en trois bras : placebo, prucalopride à 2 mg/j, et prucalopride à 4 mg/j (47). La durée de suivi était de 12 semaines. Les

patients sous prucalopride étaient significativement plus nombreux à déclarer un nombre de selles hebdomadaires supérieur ou égal à 3, plus nombreux à « gagner » une selle par semaine par rapport aux patients sous placebo, et rapportaient une régression plus nette de certains symptômes liés à la constipation (dyschésie, ballonnements). Enfin, l'amélioration d'un score de qualité de vie lié à la constipation était significativement plus fréquente chez les patients traités. Aucune complication grave n'a été rapportée. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées, les nausées, la diarrhée et des douleurs abdominales. Les deux doses testées semblaient produire des effets similaires. L'Agence européenne du médicament a approuvé le prucalopride en 2009, commercialisé en France depuis le début 2012 sous le nom de Resolor\*.

### **Sécrétagogues coliques:**

Comme leur nom l'indique, ils reposent sur une autre approche consistant à stimuler la sécrétion colique. La lubiprostone augmente la sécrétion d'eau et d'électrolytes via son action sur des canaux chloriques. Trois essais contrôlés et randomisés contre placebo totalisant 610 patients ayant une constipation chronique ont été publiés, avec un effet favorable sur la fréquence hebdomadaire des selles et sur certains symptômes liés à la constipation (48). La diarrhée et des nausées étaient les effets indésirables les plus fréquemment recueillis. La Food and Drug Administration a approuvé la lubiprostone en 2006 dans le traitement de la constipation chronique et en 2008 pour le syndrome de l'intestin irritable avec constipation prédominante. Pour l'heure, seule la Suisse l'a approuvée en Europe.

Une autre molécule, le linaclotide, stimule la sécrétion colique d'eau et de chlore grâce à son action sur les récepteurs à la guanyline des entérocytes. Après des études préliminaires positives, deux essais de phase III ont été menés et récemment

publiés (49). Ils ont inclus 1 276 patients ayant une constipation chronique, randomisés entre placebo et linaclotide à deux doses différentes (145 et 290 µg). L'évaluation au terme du suivi de 12 semaines était favorable au linaclotide, avec un effet positif sur le transit mais également sur les flatulences, les ballonnements, les efforts de poussée et la qualité de vie. La diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent. Plusieurs essais de phase III testant la molécule dans le syndrome de l'intestin irritable avec constipation prédominante sont indiqués comme ayant clos leurs inclusions dans ClinicalTrials.gov, et leurs résultats sont en attente. La commercialisation du linaclotide est annoncée prochainement en France.

### **Antagonistes opioïdes**

Plusieurs antagonistes des récepteurs périphériques  $\mu$  aux opiacés sont en cours de développement et/ou d'évaluation dans le traitement de la constipation secondaire aux morphiniques. Une méta-analyse récente a retenu l'efficacité de la méthylalantrexone et de l'alvimopan mais pas des autres antagonistes que sont la naloxone et la nalbuphine. Le bromure de méthylalantrexone (Relistor) a une autorisation de mise sur le marché française dans le traitement de la constipation aux opiacés chez les patients ayant une pathologie avancée relevant de soins palliatifs si la réponse aux laxatifs est insuffisante. L'alvimopan n'est actuellement pas commercialisé en France.

### **Inhibition de la réabsorption des acides biliaires**

La survenue d'une diarrhée sous traitement par acides biliaires dans les hépatopathies chroniques cholestatiques est bien connue, de même que la diarrhée secondaire aux pathologies iléales avec interruption du cycle entérohépatique. Le mécanisme présidant à cet événement semble mixte, convoquant à la fois une sécrétion d'eau et d'électrolytes et une stimulation du péristaltisme colique. Une

molécule immatriculée A3309, inhibant un transporteur iléal des acides biliaires, a récemment démontré une efficacité chez des femmes ayant une constipation chronique fonctionnelle (50). Ces résultats méritent d'être confirmés, mais ils constituent une approche intéressante.

## **Conclusion**

L'arsenal thérapeutique de la constipation devrait bientôt être largement étoffé grâce à l'arrivée de nouveaux traitements pharmacologiques. Le prucalopride (Resolor) est le premier, en France, des médicaments entérokinétiques à être commercialisé\* ; il est réservé pour l'heure aux femmes chez qui les laxatifs n'ont pas eu les effets escomptés. D'autres médicaments ayant des modes d'action différents seront certainement commercialisés dans les années à venir, et même s'il conviendra d'être vigilant sur la tolérance de ces traitements à la suite de leur prescription à grande échelle, on peut penser que nos stratégies de prise en charge de la constipation seront remaniées dans un futur proche. •

*(\*) Resolor n'est pas remboursé. Son prix généralement constaté en officine varie entre 80 et 120 € la boîte de 28 cp selon la dose (1 ou 2 mg). Le résumé des caractéristiques du produit ne précise pas de durée de traitement mais indique textuellement qu'« en cas de traitement prolongé, l'intérêt du traitement doit être reconsidéré à intervalles réguliers ».*



## **11. MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES**

Les conseils d'aide à la défécation sont recommandés (grade C) et doivent être adaptés individuellement : répondre à la sensation de besoin, conserver un rythme régulier des défécations, respecter une durée suffisante pour satisfaire au besoin, une intimité auditive, visuelle et olfactive dans la mesure du possible ((51), niveau 4, (52), niveau 1). L'utilisation d'un marche-pied ou les toilettes « à la turque » favorisent la progression des selles dans le canal anal ((53), niveau 1).

L'augmentation de la ration hydrique quotidienne ne modifie pas significativement la fréquence et la consistance des selles ((54, 55), niveau 2). Il n'est pas recommandé de proposer aux patients constipés une augmentation importante de la ration hydrique dans le but d'améliorer leur transit (accord professionnel).

Le bénéfice de l'activité physique sur la constipation n'est pas démontré ((56), niveau 2, (57), niveau 3). L'activité physique reste recommandée dans le cadre général d'une amélioration de la qualité de vie (grade C).

Les fibres alimentaires augmentent la fréquence, améliorent la consistance des selles et diminuent la consommation de laxatifs ((58), niveau 1, (59, 60), niveau 2, grade B). Leurs effets sont moins prononcés en cas de constipation distale et leur délai d'action est plus long que celui des laxatifs. L'augmentation de la quantité de fibres alimentaires doit être progressive, étalée sur 8 à 10 jours en deux prises quotidiennes afin d'éviter les ballonnements, pour atteindre une dose de 15 à 40 grammes par jour (accord professionnel). Il faut privilégier les fibres de céréales (son de blé, pain au son) et les légumes et fruits secs (lentilles, pruneaux, haricots secs) qui sont bien tolérés sauf en cas de syndrome de l'intestin irritable associé.

Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées en première intention dans le traitement de la constipation chronique de l'adulte (grade B), mais leur impact réel est modeste chez beaucoup de patients (accord professionnel).

### **Comment augmenter l'apport en fibres alimentaires ? (61)**

Le moyen le plus simple et naturel pour favoriser le transit intestinal est d'augmenter le volume fécal par des fibres dont la source principale est le son des céréales. Les fibres sont en plus petites quantités dans les légumes verts et les fruits. La dose quotidienne de fibres nécessaire au transit intestinal est de 15 à 20 g. On pourra conseiller la consommation de pain complet ou au son; il existe aussi une dizaine de spécialités, plus onéreuses, telles que les céréales du petit déjeuner vendues dans les grandes surfaces.

### **Pourquoi les fibres alimentaires diminuent-elles la constipation ?**

Les fibres alimentaires, non digérées dans le grêle, parviennent au côlon où elles sont hydrolysées par la flore colique. Les fibres augmentent le volume fécal par leur effet hydrophile propre et par celui des produits de leur hydrolyse que sont les acides gras à chaînes courtes. Ces derniers augmentent de plus l'activité motrice intestinale.

## II. Matériel et méthode:

### **Objectif principal initial :**

Le but de l'étude était de savoir si les patients hospitalisés en milieu psychiatriques étaient plus à risque de faire des complications graves de la constipation que la population générale.

### **Moyens :**

#### **1. Via le logiciel de Maison Blanche:**

Pour cela, il fallait retrouver tous les patients ayant été transférés aux urgences pour constipation dans un premier temps.

Le logiciel de Maison Blanche ne trace que les patients dit « transférés ». Un patient transféré est un patient qui est hospitalisé dans un service de l'hôpital.

Un patient ayant été envoyé aux urgences mais qui ne sera pas hospitalisé n'est donc pas comptabilisé comme un patient « transféré ». En conséquence, tout patient ayant eu un scanner, un avis chirurgical, un grand lavement, une prise de sang mais qui ne sera pas hospitalisé n'est pas tracé.

#### **2. Via les Départements d'Information Médicale (DIM) des hôpitaux partenaires:**

J'ai donc contacté les différents DIM des services d'urgences pour savoir si nous pouvions retrouver les patients en fonction de leur mode d'arrivée initial.

En principe, lors de l'enregistrement, dans la feuille IAO, le mode d'entrée est précisé.

Les DIM de Lariboisière, Bichat, Tenon, Croix St Simon n'ont pas été en mesure de répondre à ma demande.

### **3. Via le service de facturation de Maison Blanche:**

Lorsqu'un patient est transféré pour une consultation, l'hôpital receveur établit une facture qu'il transmet au service facturation de Maison Blanche. L'hypothèse était donc de retrouver ces patients adressés aux urgences via le service de facturation.

Encore une fois, cette démarche a été infructueuse.

### **4. Via le codage aux urgences :**

Une autre possibilité a été de retrouver les patients en fonction de leur diagnostic final aux urgences grâce au codage.

J'ai donc demandé au DIM de Lariboisière de répertorier les patients avec comme codage les diagnostic « constipation », « fécalome » , « syndrome occlusif ».

166 patients ont été codé avec ces diagnostics en 2013. Parmi ces 166, seuls, 2 patients provenaient de Maison Blanche. Ces 2 patients correspondent aux patients considérés comme « transférés » par Maison Blanche.

Au vu des difficultés à récupérer la liste des patients, nous avons décidé de changer la méthodologie de l'étude.

### **Objectif principal:**

L'objectif principal est d'identifier les complications graves de la constipation chez le patient hospitalisé en milieu psychiatrique.

### **Objectifs secondaires:**

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les différents types de traitement laxatif utilisés et leur efficacité ainsi que la surveillance infirmière réalisée.

## **Matériel et méthode :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique dans les différentes structures de Maison Blanche du 1er janvier au 31 décembre 2013. Les patients inclus étaient les patients transférés pour un motif lié à la constipation.

Chaque dossier pour lesquels un compte rendu était disponible a été analysé pour en extraire les données cliniques, radiologiques et biologiques.

Dans un second temps, toutes les prescriptions de movicol, duphalac, colopeg, normacol lavement et x-prep ont été récupéré via la pharmacie de Maison Blanche. Chaque prescription de laxatif a été examinée. Les critères de jugement secondaires étaient l'échec de traitement par laxatif dit de « première ligne » à savoir le movicol et le duphalac. L'échec de traitement a été défini comme une prescription secondaire de colopeg et/ou normacol lavement et/ou x-prep.

Le critère de jugement principal était la survenue de complications graves défini comme un décès, un traitement chirurgical, une anomalie biologique ou tout autre complication ayant nécessité une hospitalisation en médecine-chirurgie-obstétrique (MCO).

Les critères de jugement secondaires étaient les échecs de traitement de première ligne; les modalités de surveillance du transit; la discordance entre prescription et consommation de laxatifs et les insuffisances éventuelles de codage K59 « constipation ».

### III. RESULTATS

Transferts : 256 (le même patient a pu être transféré plusieurs fois) pour une file active de 3588 soit 7,1% dont 92 pour les patients en séjour prolongé (PSP) (24%) et 135 pour l'unité de soins longues durée (USLD) (15,5%), Parmi ceux-ci 83 (32,4%) pour une cause psychiatrique ou addictologique, 2 cas de cause non retrouvée (0,8%) et 171 transferts pour cause somatique au SAU dans la quasi-totalité des cas (66,8%).

Parmi les transferts pour cause somatique, la constipation ou l'occlusion viennent en 4ème position avec 9 transferts derrière les pneumopathies (30 cas), les complications liées à l'alcool (14), les cancers (mais un patient représente la plupart des transferts), à égalité avec l'ensemble des causes cardiologiques (coronaropathie, I. cardiaque et troubles du rythme) et devant les complications thrombo-emboliques (TV et EP) (8 cas).

Pour les 9 transferts pour constipation ou occlusion 3 concernent des patients des PSP (transfert à Montfermeil dans deux cas (1 décès) et à Ste Camille dans un cas). Deux transferts à la Croix Saint Simon (1 décès), trois à Lariboisière, un à Bichat.

Trois dossiers ne contiennent pas de détail.

# **1. Transferts pour constipation**

9 transferts retrouvés incluant 7 patients (dont 2 patients transférés deux fois)

## **Motifs de transfert :**

vomissements dans 5 cas, douleurs abdominales dans 4 cas.

## **Sexe:**

6 hommes, 1 femme

## **Âges moyen :**

61 ans avec des valeurs extrêmes de 31 à 90 ans

| Signes cliniques        | Nombre de cas |
|-------------------------|---------------|
| Hypotension artérielle  | 4 / 7         |
| tachycardie > 120 / min | 1 / 7         |
| Hypothermie             | 2 / 7         |
| Hyperthermie            | 1 / 7         |
| Glasgow < ou = 12       | 2 / 7         |
| EVA évaluée             | 1 / 7         |

**Tableau 3. Signes cliniques de gravité retrouvés.**

## **Examen clinique :**

- abdomen douloureux dans 7 cas
- météorisme dans 2 cas
- défense dans 1 cas

Toucher rectal fait dans 5 cas retrouvant 3 fécalomes

## **Biologie :**

7 biologies prescrites avec une anomalie retrouvée dans 6 cas :

| Anomalies biologiques  | Nombre de cas |
|------------------------|---------------|
| Hyperlactacémie        | 3 / 7         |
| Insuffisance rénale    | 3 / 7         |
| Trouble de l'hémostase | 2 / 7         |
| Hypokaliémie           | 1 / 7         |

**Tableau 4. Anomalies biologiques retrouvées.**

### **7 cas de complications:**

- 2 arrêts cardiorespiratoires dont 2 décédés
- 2 syndromes occlusifs ayant nécessités un traitement chirurgical
- 2 tableaux de déshydratations
- 1 pneumopathie d'inhalation

### **Traitement réalisé aux urgences:**

- pose de sonde naso-gastrique dans 4 cas
- traitement chirurgicale dans 2 cas
- lavement dans 1 cas

### **Orientation:**

- 2 passages en réanimation.
- 3 hospitalisations en chirurgie dont 2 passages au bloc opératoire avec colectomie
- 2 hospitalisations au service porte des urgences



**Imageries :**

6 TDM abdominaux retrouvant 2 fécalomes, 2 occlusions fonctionnels, un syndrome occlusif, 2 scanners normaux

2 ASP retrouvant un cas d'aérocolie et un cas de stase stercorale

**Traitement laxatifs :**

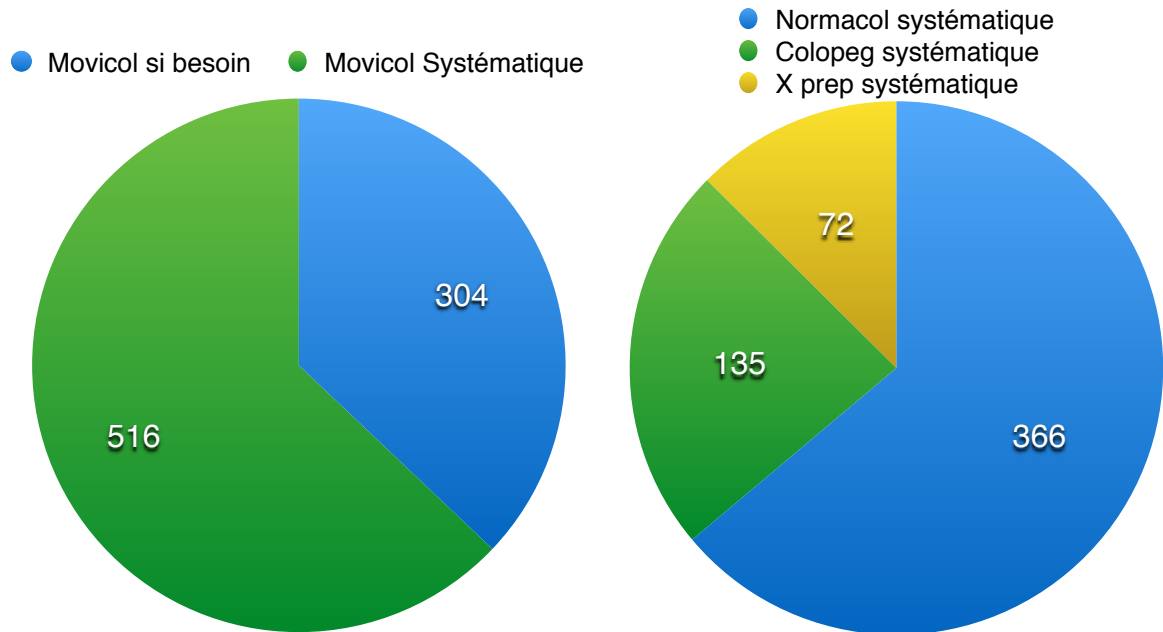
Les 2 patients décédés n'avaient aucun traitement laxatif introduit

Les 2 patients opérés n'avaient aucun traitement laxatif introduit (en dehors d'un patient qui avait un traitement par normacol lavement et colopeg 4 jours avant l'hospitalisation)

Aucun traitement n'a été modifié après une hospitalisation.

## 2. Prescription de Movicol

### Vue d'ensemble :



**Figure 17. Répartition des prescriptions de movicol, normacol et X prep.**

516 prescriptions de movicol en systématique

304 prescriptions de movicol en si besoin

366 prescriptions de normacol en systématique

135 prescriptions de Colopeg en systématique

72 prescriptions de X-prep

### Patient sous movicol en systématique :

26% (n=135) des prescriptions de movicol en systématique ont eu un normacol associé

7,4% (n=90) des prescriptions de movicol en systématique ont eu un Colopeg

4,6% (n=24) des prescriptions de movicol en systématique ont eu une ou plusieurs prescriptions de x-prep

n=2 des prescriptions de movicol en systématique ont eu une ou plusieurs prescriptions de colopeg, normacol, et x-prep

### **Au total :**

- 225 prescriptions de movicol en systématique ont eu soit un normacol et/ou un colopeg associée, soit 43,6%

**- 249 prescriptions de movicol en systématique ont eu soit un normacol et/ou un colopeg associée, et/ou un x-prep soit 48%.**

### **Patient sous movicol en si besoin:**

304 prescriptions de movicol en si besoin

14.5 % (n= 45) des prescriptions de movicol en si besoin ont eu une ou plusieurs prescriptions de normacol

14.1% (n= 43) des prescriptions de movicol en si besoin ont eu une ou plusieurs prescriptions de colopeg

2,3% (n=8) des prescriptions de movicol en si besoin ont eu une ou plusieurs prescriptions de x presse

### **Au total:**

- 24,9% (n=88) des prescriptions de movicol en si besoin ont eu une ou plusieurs prescription de colopeg et/ou normacol.

**- 96 des prescriptions de movicol en si besoin ont eu une ou plusieurs prescription de colopeg et/ou normacol et/ou x-prep soit 27%**

**Les prescriptions de movicol en systématique ont systématiquement plus de prescriptions de normacol et/ou colopeg et/ou x-prep que les prescriptions de movicol en si besoin ( $p < 0,001$ , test du Chi2).**

**Normacol et X-prep:**

n=11 des prescriptions de normacol en systématique ont eu une ou plusieurs prescriptions de x-prep

45 prescriptions de Colopeg ont été retrouvé chez les patients ayant une prescription concomittante de movicol et normacol.

## **2. Prescription de Duphalac**

612 prescriptions de duphalac en systématique

393 prescriptions de duphalac en si besoin

### **Prescription de duphalac en systématique :**

612 prescriptions de duphalac en systématique

16% (n=98) des prescriptions de duphalac en systématique ont eu une ou plusieurs prescriptions de normacol.

11,1% (n=68) des prescriptions de duphalac en systématique ont eu une ou plusieurs prescriptions de colopeg.

5,1% (n=31) des prescriptions de duphalac en systématique ont eu une ou plusieurs prescriptions de colopeg et normacol.

5,1 % (n=31) des prescriptions de duphalac en systématique ont eu une ou plusieurs prescription de X-prep.

0,33% (n=2) des prescriptions de duphalac en systématique ont eu à la fois une prescription de normacol, colopeg et x-prep.

**37% (n= 228) des prescriptions de duphalac en systématique ont eu une ou plusieurs prescriptions de normacol et/ou colopeg/et ou x-prep.**

### **Prescription duphalac si besoin:**

393 prescriptions de duphalac en si besoin

6,9% (n=27) des prescriptions de duphalac en si besoin ont eu une ou plusieurs prescriptions de colopeg

11,2% (n=44) des prescriptions de duphalac en si besoin ont eu une ou plusieurs prescriptions de normacol

2,54% (n=10) prescriptions de duphalac en si besoin ont eu une prescription conjointe de colopeg et normacol

3,8% (n=15) des prescriptions de duphalac en si besoin ont eu une ou plusieurs prescriptions de X-prep

n = 0 prescriptions de duphalac en si besoin ont eu à la fois une prescriptions de normacol, colopeg et x-prep .

**21,9% (n=86) des prescriptions de duphalac en si besoin ont eu une ou plusieurs prescriptions de normacol et/ou colopeg/et ou x-prep**

**Test du Chi 2:**

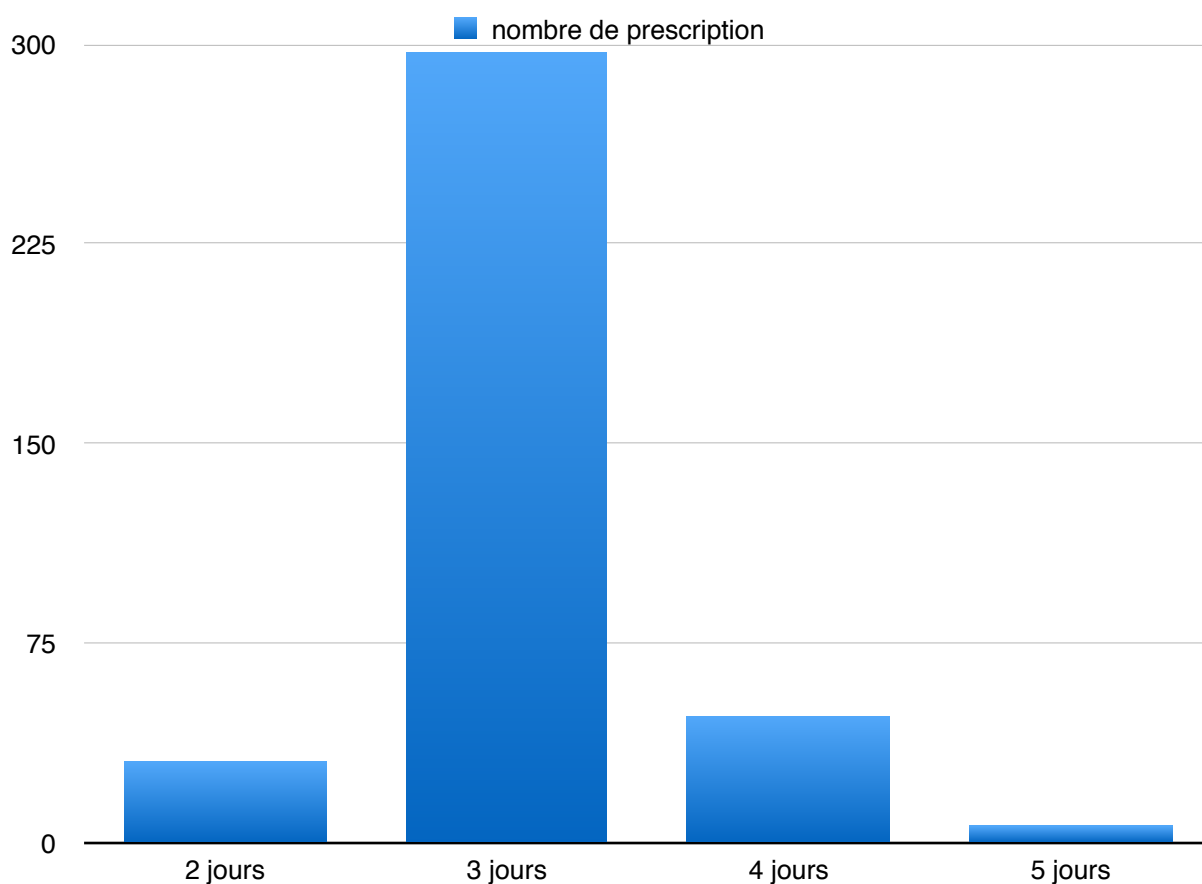
**Les prescriptions de duphalac en systématique ont statistiquement plus de prescriptions de normacol et/ou colopeg et/ou x-prep que les prescriptions de duphalac en si besoin (p<0,001).**

### **3. Patients sous Normacol lavement**

#### **Prescription en si besoin :**

##### **Durée de constipation :**

Lorsque le nombre de jour de constipation est indiqué avant de réaliser le normacol, la moyenne de jour de constipation avant traitement est de 3,08 jours avec des valeurs extrêmes de 2 jours et 5 jours.



**Tableau 5. Répartition du nombre de prescription de normacol en fonction du nombre de jours de constipation.**

### **Absence de précision sur le nombre de jours de constipation avant traitement :**

132 prescriptions avec la mention « si constipation » sans précision sur le nombre de jours de constipation dont :

- 19 avec une mention « si échec du traitement laxatif »
- 2 avec la note « si constipation sévère »
- 1 si constipation « résistante »
- 1 en systématique « le vendredi si besoin »
- 1 si « persistance de la constipation »
- 1 « si constipation basse »
- 2 avec indication lavement au bloc si échec

### **Fréquence de la prescription en si besoin:**

42 prescriptions pour 1 jour

12 prescriptions pour 2 jours

8 prescriptions pour 3 jours

4 prescriptions pour 4 jours

14 prescriptions entre 5 et 10 jours

25 prescriptions entre 10 et 25 jours

29 prescriptions entre 25 et 50 jours

23 prescriptions entre 50 et 100 jours

10 prescriptions entre 100 et 200 jours

5 prescriptions entre 200 et 300 jours

5 prescriptions pour 365 jours



**Prescription de normacol lavement en systématique :**

**366 prescriptions en systématique dont :**

- 53% des prescriptions (n=195) pour un jour de traitement
- 4% des prescriptions (n=15) pour deux jours de traitement consécutif

**La répartition est la suivante:**

- 195 prescriptions de normacol pour 1 jour seulement
- 15 prescriptions de normacol pour 2 jours consécutif
- 6 prescriptions de normacol pour 3 jours consécutif
- 5 prescriptions de normacol pour 4 jours consécutif
- 4 prescriptions de normacol pour 5 jours consécutif
- 6 prescriptions de normacol pour 6 jours consécutif
- 2 prescriptions de normacol pour 7 jours consécutif
- 1 prescription de normacol pour 8 jours consécutif
- 1 prescription de normacol pour 9 jours consécutif
- 1 prescriptions de normacol pour 10 jours consécutif
- 2 prescriptions de normacol pour 12 jours consécutif
- 2 prescriptions de normacol pour 13 jours consécutif
- 3 prescriptions de normacol pour 14 jours consécutif
- 3 prescriptions de normacol pour 15 jours consécutif
- 2 prescriptions de normacol pour 16 jours consécutif
- 2 prescriptions de normacol pour 24 jours consécutif
- 1 prescription de normacol pour 18, 19, 22, 23, 25 36 45 46 48 59 69 72 102 107  
115 126 151 269 270 291 365 jours consécutifs
- 73 avec grand lavement

**Note particulière:**

73 prescriptions avec la note « débuter par un lavement au normacol et attendre 20 minutes avant de faire un lavement avec la paraffine »

## **5. Concordance prescription/délivrance laxatifs**

### **Prescription de X-prep :**

356 unités d' x-prep prescrites sur 2013

102 délivrances

Taux de concordance entre prescription et délivrance: 28,65%

### **Prescription de Colopeg en systématique:**

1424 jours de traitement

687 délivrances

Taux de concordance entre prescription et délivrance: 48,24%

### **Prescription de movicol :**

21 782 délivrances de movicol

Nombre de prescription = 15413 unités de movicol

Taux de concordance entre prescription et délivrance: > 100% |

#### Conditions particulières:

- exclusion des movicols si besoin
- exclusion des prescriptions pour lesquelles il n'y a pas de durée de traitement

## **Prescription de normacol lavement:**

3954 jours de prescription de normacol lavement

1674 délivrances

Taux de concordance entre prescription et délivrance: 42,34%

### Conditions particulières:

- non indexé sur la posologie
- exclusion des « si besoins »

## **Prescription de Duphalac:**

48540 jours de prescription de duphalac

77768 délivrances de duphalac

Taux de concordance entre prescription et délivrance: > 100%

### condition particulière:

- exclusion de 325 prescriptions pour lesquels il n'y a pas de durée de prescription et les prescriptions en si besoin

## **Prescription de Normacol granulé:**

990 jours de normacol granulés prescrit en systématique

Taux de concordance entre prescription et délivrance: 91,92%

### Condition particulière:

- exclusion des prescriptions en si besoin

délivrance: 910

## **6. Cas de constipation**

Sur 2013, 152 patients ont au moins un diagnostic K59 (constipation) avec 82 hommes (54%) et 70 femmes (46%).

Parmi ces 152 patients, 7 ont été transférés avec des complications graves de la constipation soit une incidence de 5%. Le taux de mortalité lié directement aux complications digestives est de 1%.

14 patients sont décédés en 2013 au sein de Maison Blanche. Le taux de mortalité directement lié à la constipation est de 14%.

Age moyen : 47,2 ans (17 à 83 ans). Médiane : 44 ans

92 patients ont au moins un neuroleptique de deuxième génération dans leur traitement (60%)

73 patients ont bénéficié d'une seule consultation (50,6%). 25 patients ont été vus à de multiples reprises. La moitié sont des patients des PSP.

## **7. Taux de codage d'un diagnostic constipation (K59)**

La corrélation d'une prescription de Colopeg et d'un diagnostic tracé de constipation (K59) est de 36%

La corrélation d'une prescription de Normacol lavement et d'un diagnostic tracé de constipation (K59) est de 18%.

La corrélation d'une prescription de Movicol et d'un diagnostic tracé de constipation (K59) est de 15,8% .

La corrélation d'une prescription de Duphalac et d'un diagnostic tracé de constipation (K59) est de 12,5%.

La corrélation d'une prescription de Lansoyl et d'un diagnostic tracé de constipation (K59) est de 11,4%

La corrélation d'une prescription de Normacol granulés et d'un diagnostic tracé de constipation (K59) est de 0%.

## **8. Surveillance du transit avec la pancarte infirmière:**

**Population:** Patients ayant eu un colopeg associé à un normacol

**Nombre de patient retrouvés :** n=30

76,67% (n= 23) des patients n'ont eu aucune surveillance sur la qualité ou quantité avant ou après traitement (10 jours avant et 10 jours après le traitement).

Parmi eux, un patient n'ayant eu aucune surveillance est décédé.

n= 13 patients ont eu un mode d'hospitalisation sous contraintes

**Age moyen =** 41,1 ans avec un écart type de 15,2 années

**Ratio Homme/Femme:** 17 hommes , 13 femmes

**Nombre jour hospitalisation moyen:** 440 jours avec des valeurs extrêmes de 16 jours à 2690 jours (écart type de 644 jours)

## IV. Discussion

Dans notre étude, la constipation ou l'occlusion sont des motifs très fréquents de transferts pour cause somatique. Ces données sont en accord avec une étude (18) qui a évalué la relation entre constipation et médicaments. Dans cette étude, les patients traités par antipsychotiques ont 1,9 fois plus de risque de développer une constipation que les patients sans antipsychotiques. Une autre étude (62) rapport un taux de 1,5% à 25% de constipation comparé au placebo.

### **1. Morbi mortalité:**

La morbi-mortalité liée à la constipation dans cette étude a été très importante avec des incidences respectivement de 5% et 1%.

#### **Mortalité:**

Les deux décès (soit 28% des transferts) peuvent être directement attribués à une complication grave de la constipation. Ces résultats sont en accord avec l'étude rétrospective de 102 cas (63) où le taux de mortalité atteignait 28% concernant les complications graves de constipation chez les patients traités par Clozapine. Cette mortalité liée à la constipation induite par la clozapine est supérieur à l'agranulocytose. (64-67)

#### **Morbidité :**

Les patients transférés dans notre étude ont un taux très important de morbidité. Deux patients avaient des signes cliniques de déshydratation. Celle-ci peut être en rapport avec des vomissements important qui représente 71% des motifs de transfert aux urgences. La déshydratation peut aussi être en rapport avec la formation d'un troisième secteur.



## **2. Physiopathologie des complications (68)**

### **Formation d'un troisième secteur :**

L'arrêt du transit, conséquence de l'occlusion, ou mécanisme réflexe secondaire à une péritonite, modifie les capacités fonctionnelles d'absorption et de sécrétion de la paroi intestinale entraînant une accumulation de liquide en amont de l'obstacle. Ce stockage de sécrétions élève la pression endocavitaire, conduisant à une stase vasculaire, puis à un œdème et une anoxie de la paroi intestinale. Ce troisième secteur est majoré par la réaction péritonéale primitive (s'il s'agit d'une péritonite primitive) ou secondaire à une occlusion.

Très schématiquement, les sécrétions quotidiennes de l'appareil digestif (8 à 10 litres d'eau et 700 mmol de sodium) mettent en mouvement une partie importante du pool hydrique et sodé de l'organisme. (69) Les sécrétions digestives au-dessus du pylore sont classiquement isotoniques, acides, à prédominance chlorée ( $2 \text{ Cl}^-$  pour  $1 \text{ Na}^+$ ) ; au-dessous du pylore, elles sont basiques à prédominance sodée ( $2 \text{ Na}^+$  pour  $1 \text{ Cl}^-$ )

On comprend que les pertes dues à des vomissements ou à une aspiration gastrique sont pauvres en sodium et responsables d'un tableau de déshydratation extracellulaire puis intracellulaire avec une alcalose métabolique, hypokaliémie et hypochlorémie. Les pertes par diarrhée et les séquestrations des occlusions du grêle conduisent à une déshydratation extracellulaire avec hypovolémie, acidose métabolique masquant une hypokaliémie.

### **Hypovolémie et insuffisance rénale:**

L'insuffisance rénale retrouvée chez 3 patients est multifactorielle. Elle peut être en rapport avec les vomissements entraînant une hypovolémie associée à une déshydratation ou au sepsis.

Celle-ci sera évoquée devant une hypotension artérielle, une tachycardie, une oligo-anurie, la persistance du pli cutané, une sensation de soif intense. Les examens biologiques simples demandés en urgence confirment le diagnostic : numération formule sanguine, hémocrite, urée et créatinine plasmatique, ionogrammes sanguin et urinaire, gazométrie artérielle. Ces éléments permettent également de quantifier la fonction rénale. Une insuffisance rénale fonctionnelle est évoquée sur une élévation de la créatinine plasmatique avec rapport  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  urinaire inférieur à 1, rapport urée urinaire/urée plasmatique supérieur à 10. Les perturbations du bilan acidobasique sont variables, allant de l'alcalose métabolique avec hypokaliémie et hypochlorémie en cas d'occlusion haute, à l'acidose métabolique pouvant masquer une hypokaliémie en cas d'occlusion basse ou de péritonite.

Au cours des péritonites, l'altération de la fonction rénale, si elle dépend en partie du degré d'hypovolémie, peut être aggravée par la sécrétion de catécholamines à effet alpha prédominant, une diminution de la synthèse des prostaglandines ou la présence d'une coagulation intravasculaire.

### **Atteinte pulmonaire:**

1 cas de pneumopathie d'inhalation a été retrouvé.

Rarement fréquente au cours des occlusions en dehors de l'inhalation bronchique, l'atteinte pulmonaire est multifactorielle au cours des péritonites. Les bronchopneumopathies bactériennes à foyers disséminés sont fréquentes. Les péritonites peuvent s'accompagner d'un œdème pulmonaire lésionnel par

augmentation de la perméabilité alvéolocapillaire s'intégrant dans le cadre du syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'immobilité réactionnelle du diaphragme et le refoulement des coupes en direction céphalique peuvent expliquer la présence d'atélectasies et d'encombrement bronchique.

### **État cardiovasculaire:**

En dehors d'une hypovolémie une nouvelle fois très fréquemment retrouvée lors des occlusions et des péritonites, ce dernier tableau clinique s'accompagne d'un état de choc proche de celui d'un choc septique. À la phase initiale, le débit cardiaque est augmenté et les résistances vasculaires systémiques sont effondrées. Sans traitement urgent, l'évolution se fait vers un tableau de défaillance cardiogénique.

### **Hypothermie :**

1 cas d'hypothermie a été résolu après extraction d'un fécalome.

### **Traitement chirurgical :**

Un des patients opéré a subi une colectomie totale sur fécalome au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne avec péritonite sur perforation du sigmoïde ayant nécessité une iléostomie. L'évolution a été favorable puis le patient a été de nouveau hospitalisé pour une fuite de l'iléostomie en rapport avec une stomie en marche d'escalier compliquée d'une irritation au niveau de la peau peri-stomiale. Ce même patient décédera 1 an plus tard d'un choc septique à point de départ digestif dans un contexte de constipation. Le second patient opéré pour la même raison a été de nouveau hospitalisé dans la même année pour un tableau d'occlusion sur fécalome d'évolution favorable. La seule complication rapportée est une hypokaliémie associée à un pneumopéritoine séquellaire.

### **3. Pathogénie de la constipation :**

Les deux patients décédés n'avaient aucun traitement laxatif introduit. Ces deux patients avaient chacun 5 traitements avec comme effet secondaire fréquent un ralentissement du transit. Parmi leur traitement, tous deux avait un traitement anticholinergique reconnu pour avoir comme effet secondaire une constipation (64).

Une étude prospective randomisée (70) a montré qu'un traitement laxatif préventif chez les patients admis en soins intensifs est associé à une réduction de la constipation. Cette prévention est à l'origine d'une réduction de la morbidité avec une diminution de la durée de la ventilation mécanique.

Ces deux patients décédés étaient atteints de schizophrénie. La schizophrénie, autant que ses traitements, pourraient être accompagnées d'une augmentation du seuil de la douleur. Ceci pourrait expliquer pourquoi ces patients rapportent un problème de constipation à un stade tardif ou moins fréquemment que dans la population générale. (71,72)

Une étude récente rétrospective se focalisant sur les cas d'iléus chez le patient schizophrène a montré que l'utilisation concomitante d'anti cholinergique et d'antipsychotique était associée à une mortalité plus élevée (73). Dans cette étude, un total de 26 720 patients schizophrène ont été identifié avec 123 cas d'iléus. 9 cas d'iléus ont eu une issue fatale. D'autres cas ont été décrit où la constipation a été diagnostiqué tardivement ou traitée de façon inadaptée le tout menant à un iléus paralytique, un fécalome, un syndrome occlusif ou un décès (74,75,76).

Etant donné les conséquences potentiellement graves et la difficulté d'un diagnostic précoce, la surveillance fait partie de la pierre angulaire de ces patients. Or, aucune surveillance infirmière concernant le transit n'avait été réalisé chez ces patients.

## **4. Exemple de la Clozapine (Leponex)**

La clozapine est un anti psychotique atypique développé dans les années 1960 et abandonné en 1975 à causes du risque de neutropénie et d'agranulocytose (3% et 0,8% respectivement)(77).

Il a été réintroduit en 1988 après une étude (78) démontrant son efficacité chez des schizophrènes ne répondant pas au traitement initial, sous surveillance biologique régulière.

En dépit des risques hématologiques, la clozapine réduit la mortalité globale dans la schizophrénie en réduisant largement le risque suicidaire.

La constipation est un effet indésirable très fréquent retrouvé chez 14 à 60% des patients (79,80).

L'altération de la motilité intestinale par la Clozapine entraînant dysphagie, iléus, syndrome occlusif, ischémie intestinale et mégacolon est moins reconnue que les autres effets indésirables.

Une des hypothèses avancées est qu'aucune entité spécifique liée à la constipation induite par la clozapine n'a été défini contrairement aux risques hématologiques (agranulocytose) et cardiaque (cardiomyopathie et myocardite). En conséquence, la constipation est considérée par les cliniciens comme un effet indésirable gênant mais acceptable.

### **a. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility (CIGH):**

Une étude rétrospective australienne (63) a étudié 102 cas de constipation grave lié à la clozapine sur une période de 5 ans. Parmi ces 102 patients, 28 sont décédés (27, 5%), 42 ont survécu (41,2%) et 32 (31, 4%) sans précision ou « en convalescence ». C'est ce que Palmer and al décrit comme le « Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility ».

Dans cette étude, 20% ont développé un sérieux CIGH dans le premier mois du traitement, 36,3% dans les 4 premiers mois et 50% des cas sont survenus dans la première année de traitement.

| <b>Eléments cliniques</b>                       | <b>nombre de cas</b> | <b>Fréquence, %</b> |
|---|----------------------|---------------------|
| <b>Douleurs abdominales</b>                     | 16                   | 73                  |
| <b>Météorisme</b>                               | 12                   | 55                  |
| <b>Vomissements</b>                             | 12                   | 55                  |
| <b>Constipation</b>                             | 10                   | 45                  |
| <b>Diarrhée</b>                                 | 7                    | 32                  |
| <b>Nausée</b>                                   | 5                    | 23                  |
| <b>Choc septique (tachycardie, hypotension)</b> | 7                    | 32                  |

**Tableau 6. Fréquence des éléments cliniques retrouvés dans 22 études de cas d'hypomotilité intestinale liée à la clozapine.**

Un des facteurs de risques identifié était des fortes doses de clozapine. Une co-prescription d'anticholinergique était associé à un risque supplémentaire.

Un des facteurs de risque possible retrouvé était des doses élevées de clozapine avec des doses moyennes de 428 mg par jour dans les séries et 535 mg par jour dans les cas fatals. Ces taux sont à rapportés aux taux moyen dans la population générale en Nouvelle Zélande de 369 mg par jour (81). Ces différences de taux étant statistiquement significatives.

La constipation liée à la clozapine est dose dépendante (82). Cependant, le taux plasmatique de clozapine reflète le niveau d'activité anti muscarinique ce qui aurait un impact plus important sur la constipation que la dose de clozapine. (83)

Une pathologie intercurrente et la fièvre pourrait inhiber le métabolisme de la clozapine, augmentant son taux plasmatique, ce qui augmenterait ses effets indésirables.

Une des difficultés lors du diagnostic est la présentation tardive des tableaux de constipations. Cela pourrait être lié à une diminution de la sensibilité à la douleur chez le schizophrène(71,84-86), une difficulté à verbaliser la douleur, (87) ou à une co-prescription de traitement comme les antidépresseurs, les autres neuroleptiques, les anticonvulsivants qui pourraient avoir un effet sédatif et un effet modulateur de la douleur. (88)

Enfin, l'activité anti sérotoninergique de la clozapine pourrait diminuer la nociception intestinale contribuant au décalage entre l'examen clinique et la sévérité de la pathologie sous-jacente digestive.



## **b. Effet indésirable de la Clozapine d'après le Vidal :**

| Très rare                | Rare             | Peu fréquent   | Fréquent           | Très fréquent       |
|--------------------------|------------------|----------------|--------------------|---------------------|
| Thrombopénie             | Anémie           | Agranulocytose | Leucocytose        | Somnolence          |
| Thrombocytose            | Intolérance au   | Poids          | Vision flou        | Sédation            |
| Acidocétose              | glucose          | (augmentation) | Céphalée           | Sensation de        |
| Coma                     | Diabète          | Syndrome malin | Tremblement        | vertige             |
| hyperosmolaire           | Nervosité        | des            | Rigidité           | Tachycardie         |
| Hyperglycémie            | Agitation        | neuroleptiques | musculaire         | <b>Constipation</b> |
| Hypertriglycéridémie     | Akathisie        |                | Convulsion         | Sialorrhée          |
| Hypercholestérolémie     | Confusion        |                | Myoclonie          |                     |
| Dyskinésie tardive       | mentale          |                | Epilepsie          |                     |
| Cardiomyopathie          | Délire           |                | hypertension       |                     |
| Arrêt cardiaque          | Collapsus        |                | artérielle         |                     |
| Dépression               | cardiovasculaire |                | Hypotension        |                     |
| respiratoire             | Arythmie         |                | orthostatique      |                     |
| Hypertrophie             | Myocardite       |                | Syncope            |                     |
| parotidienne             | Péricardite      |                | Nausée             |                     |
| <b>Occlusion</b>         | Epanchement      |                | Vomissement        |                     |
| <b>intestinale</b>       | péricardique     |                | Anorexie           |                     |
| <b>Iléus paralytique</b> | Accident         |                | hyposialie         |                     |
| <b>Fécalome</b>          | thromboembolique |                | Enzymes            |                     |
| Nécrose                  | e                |                | hépatiques         |                     |
| hépatique                | Fausse route     |                | (augmentation)     |                     |
| Dermatose                | Dysphagie        |                | Incontinence       |                     |
| Néphropathie             | Hépatite         |                | urinaire           |                     |
| interstitielle aiguë     | CPK              |                | Rétention urinaire |                     |
| Priaspisme               | (augmentation)   |                | Asthénie           |                     |
| Mort subite              |                  |                | Fièvre             |                     |
|                          |                  |                | Hypersudation      |                     |

Alors que la constipation est rapportée comme effet indésirable « très fréquent », l'occlusion intestinale, l'iléus paralytique et le fécalome sont rapportés comme « très rare ».

## **c. Indications Thérapeutiques (89)**

« Le LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.

LEPONEX est également indiqué pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. »

#### **d. Réévaluation du service médical rendu (89)**

La clozapine est un médicament de deuxième intention. Dans la schizophrénie, la clozapine est indiquée en cas de résistance ou d'intolérance aux antipsychotiques.

A ce jour, la clozapine continue d'être un traitement de choix chez les patients résistants au traitement.

Le rapport efficacité/effets indésirables de LEPONEX dans le traitement de la schizophrénie est moyen.

## **5. Pharmacologie de l'hypomotilité intestinale**

### **a. Activité anticholinergique:**

L'hypomotilité intestinale entraînée par les neuroleptiques est attribuée à leurs effets anti cholinergiques.

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

Si nous nous intéressons uniquement aux effets digestifs de l'acétylcholine, celle-ci se fixe sur les récepteurs muscariniques de type M3 entraînant une activation des muscles lisses de l'intestin. Elle stimule aussi les cellules de Cajal, cellules qui sont à l'origine de l'automatisme des fibres lisses gastro-intestinales agissant comme un véritable pacemaker (90). En antagonisant l'acétylcholine, la clozapine pourrait inhiber l'automatisme des fibres lisses digestives et inhiber sa contraction entraînant un ralentissement du transit voire une occlusion digestive.

Cependant, l'activité anticholinergique de la clozapine n'explique pas seule la forte prévalence de l'hypomotilité intestinale induite. Dans une étude Européenne, la clozapine était associée à plus de cas d'iléus que dans tous les autres antipsychotiques combinés (91).

### **b. Activité anti sérotoninergique:**

Le fort potentiel de la clozapine à entraîner des effets digestifs peut être expliqué par son activité anti sérotoninergique.

### i. activité de la sérotonine:

La sérotonine, encore appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une monoamine de la famille des indolamines. C'est un neurotransmetteur dans le système nerveux central et dans les plexus intramuraux du tube digestif, ainsi qu'un autacoïde (hormone locale) libéré par les cellules entérochromaffines et les thrombocytes.

Elle est majoritairement présente dans l'organisme en qualité d'autacoïde. Sa part dans le cerveau où elle joue le rôle de neurotransmetteur ne représente que 1 % du total présent dans le corps, mais elle y joue un rôle essentiel.

Elle est impliquée dans la régulation du cycle circadien dans le noyau suprachiasmatique (siège de l'horloge circadienne), dans l'hémostase, dans la mobilité digestive et « dans divers désordres psychiatriques tels que stress, anxiété, phobies, dépression »

### ii. mode d'action:

La sérotonine joue un rôle crucial dans la motilité et sécrétion digestive. La clozapine antagonise les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub>. (92)

Les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> auraient un rôle dans la modulation de sensibilité viscérale(93) tandis que les récepteurs 5-HT<sub>7</sub> seraient impliquées dans la médiation de la relaxation des cellules musculaires lisses intestinales. (94)

L'inhibition du récepteur 5-HT<sub>3</sub> entraîne un ralentissement du transit colique, une augmentation de la compliance colique, inhibe les réflexes gastrocoliques (ou réponse colique post-prandiale) et pourrait réduire la sensibilité intestinale à la distension (95 96,97).

### iii. Exemple du récepteur 5 HT 3 :

L'alosetron et le cilansetron sont deux médicaments prescrits pour diminuer la motilité gastro intestinale dans la diarrhée chez le patient atteint de syndrome du

colon irritable. Ces molécules agissant en inhibant directement le récepteur 5-HT<sub>3</sub>. 25 à 30% des patients traités par alosetron ont développé une constipation (98). Syndrome occlusif, perforation digestive, mégacôlon toxique, ischémie digestive ainsi que décès ont été reportés. (99) Des effets indésirables graves (ischémie colique rapportée avec une incidence de 1/700 à 1/1000)(100) ont conduits à la retrait du marché de l'alosetron en 2000.

Ironiquement, bien que les propriétés anti psychotiques de l'alosetron aient été explorées(101), l'effet digestif de la clozapine sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> n'a pas été encore étudié.

## **6. Prévention de la constipation en milieu psychiatrique**

### **a. Traitement préventif médicamenteux**

Les patients dans notre étude traités systématiquement par movicol ou duphalac ont plus d'échec de traitement. En effet, ils ont plus de traitement de colopeg, normacol ou x-prep que les patients traités par movicol ou duphalac en « si besoin ».

L'hypothèse avancée est que ces traitements sont instaurés à un stade tardif de la constipation. Un des moyens possibles de prévenir efficacement la constipation serait d'instaurer systématiquement un traitement facilitateur de transit.

### **b. Surveillance du transit avec l'échelle de Bristol:**

Il est admis que cette échelle est d'utilisation simple en pratique courante. De plus, elle permet de dépister la fausse diarrhée du constipé. Enfin, la surveillance actuelle ne permet pas un recueil reflétant réellement le transit du fait d'une certaine subjectivité. En effet, l'infirmière doit coter de 0 à 5 l'aspect quantitatif des selles (0= Aucune, 1= Très faible, 2= Faible, 3= Normale, 4= Abondantes, 5= Très abondantes).

### **c. Respect de la prescription médicale:**

Nous avons vu que les prescriptions de movicol et duphalac sont globalement respectées. En revanche, les prescriptions de colopeg, normacol et X-prep ne sont respectés que dans moins de la moitié des cas. Ce taux est même inférieur à 30% pour le traitement par X-prep.

Une des hypothèses formulée est que la prescription de colopeg n'est pas respectée lors des deuxième et troisième jour de traitement si le traitement a été efficace dès le premier jour. Or, cette surveillance du transit devrait être rapporté. Le risque qui pourrait être craint est un surdosage du colopeg avec une diarrhée secondaire avec

déshydratation. Or, une fois les selles évacués, le colopeg n'entraîne pas de troubles hydro-électrolytiques. Par conséquent, tout volume pris « en excès » n'est pas absorbé et est logiquement éliminée par voie digestive sans diarrhée secondaire.

Enfin, il est possible que le patient refuse le traitement du fait d'un goût particulier du colopeg. De la même façon, il est compréhensible que le patient puisse refuser le traitement par normacol lavement. Néanmoins, cette dernière hypothèse reste à vérifier. Il est conseillé d'expliquer au patient le déroulement du lavement et son intérêt. Bien que cet acte relève d'un soin infirmier, l'explication par le médecin somaticien pourrait être importante.

#### **d. Recommandations dans le traitement de la constipation associée aux antipsychotiques:**

Du fait de l'absence de consensus claire, nous avons remarqué dans notre étude une très grande hétérogénéité dans les prescriptions de laxatif. Celles ci semblent se baser sur une expérience empirique.

Une revue de la littérature sur l'existence de guidelines et de différents algorithmes montre que le traitement de la constipation associé aux antipsychotiques y est peu présent ou tout juste mentionné (102,103, 104, 67, 105) ou mentionné seulement chez les patients traités par clozapine. (106, 107, 108, 109).

Une exception doit être précisée cependant dans les guidelines de NICE (2009) où la constipation est mentionnée une fois parmi les 500 pages de document. En effet, dans une grande majorité des essais cliniques sur les antipsychotiques, la constipation y est insuffisamment rapportée ou de façon inadaptée(109,110). Il y a plusieurs hypothèses pouvant l'expliquer.

La première hypothèse est qu'il n'y a finalement pas de relation entre l'utilisation d'antipsychotique et la constipation. Cette hypothèse peut être clairement rejetée au regard des nombreux cas rapportés confirmant l'existence d'effets indésirables.

Une seconde hypothèse, évoquée par Palmer et al. (111) est que jusqu'à présent la constipation comme effet secondaire des antipsychotiques est méconnue ou mal comprise. Cette hypothèse semble être acceptable au vu de la pauvreté de la littérature à ce sujet.

Une troisième hypothèse est qu'avec l'émergence des antipsychotiques de seconde génération, des effets indésirables récents ou plus « spectaculaires » tels que le diabète des événements cardiovasculaires ont été mis en avant, ce qui a relayé au second plan la constipation. Cette responsabilité n'engage pas seulement le praticien. En effet, le patient peut omettre de rapporter spontanément sa constipation comme effet indésirable. L'altération de la sensibilité à la douleur pourrait en être un mécanisme. ref 25

## **Prise en charge du transit des patients**

Dans le cadre d'un groupe de travail à Maison Blanche, il a été proposé un protocole de prise en charge du transit des patients. Ce protocole est en cours d'étude pour évaluer son efficacité. En effet, il n'existe pas de traitement de référence dans la littérature.



## **e. Proposition de protocole de prise en charge du transit des patients**

- A l'entrée du patient: identifier une prescription d'antipsychotique et/ou d'antidépresseur.
- Identifier aussi la prescription de morphine, de Dafalgan codéiné ou autre traitement ralentisseur de transit.
- Préciser les antécédents intestinaux.
- Tracer dans la pancarte selon l'échelle de Bristol le transit du patient
- Mesures hygièno-diététiques et éducation du patient
- Traitement prophylactique: MOVICOL : 2 sachets le matin ou 1 sachet matin et midi ou DUPHALAC en cas de refus du patient.

**En cas de constipation** : absence de selles au-delà de 72 heures et critères de l'échelle de Bristol

- Evaluation médicale : diminution des posologies d'antipsychotiques et arrêt des anticholinergiques
- Discuter l'intérêt du movicol
- Lavement au boc (protocole à élaborer par la direction des soins) ou lavement normacol en cas de refus du patient en prenant soin de préciser dans le dossier du patient le résultat obtenu (contributif ou non, abondant ou non, évacuation éventuelle d'un fécalome...)
- En cas d'échec : Colopeg 2l/j et renouveler le lavement évacuateur (lavement au boc ou lavement normacol).

### **En cas d'échec, le deuxième jour après le diagnostic de constipation :**

- Evaluation médicale et éventuel scanner (place de la réalisation d'un bilan biologique en urgence et si oui lequel ?)
- Colopeg 2l/j et lavement évacuateur (= lavement au boc ou lavement NORMACOL )
- En cas d'échec ou de refus du colopeg : X-prep : un demi à un sachet selon le poids et lavement évacuateur.

- Après l'épisode aigu, afin d'éviter la récurrence, poursuivre les mesures hygiéno-diététiques et renforcer le traitement par Movicol en passant à 2 sachets le matin et un le midi voire davantage (maximum six par jour). Si besoin instaurer un traitement systématique par un litre de colopeg ou plus par jour.
- Ne pas utiliser l'X-prep de façon systématique.
- **En cas de vomissements**, météorisme avec tension douloureuse, arrêt des gaz et silence abdominal, débâcle diarrhéique, transfert aux urgences.

## **4. Examen clinique du patient constipé**

Il convient de rechercher une douleur abdominale spontanément signalée, une défense ou contracture, une abolition des bruits hydro-aériques, une hyperthermie ou un météorisme. Ces éléments font partie des critères de gravité classiquement décrits dans un syndrome occlusif.

### **a. Examen paraclinique**

La biologie standard permet d'évaluer le retentissement biologique du syndrome occlusif. En cas de constipation aiguë sans signe de gravité, il n'est pas utile de réaliser un prélèvement sanguin en dehors d'un ionogramme sanguin avec calcul de la clairance de la créatinine dans l'optique de réaliser un scanner abdominal avec injection de produit de contraste.

L'imagerie peut en revanche être utile au diagnostic de gravité. Bien que l'ASP soit rapide d'accès, l'examen de choix reste le scanner abdominal.

### **b. Toucher rectal**

La réalisation du toucher rectal permet de diagnostiquer la présence d'un fécalome.

Une des craintes du praticien pourrait être le refus de cet acte qui pourrait paraître trop intrusif chez le patient psychiatrique. Or, en pratique courante, cet acte est bien accepté si le patient est mis dans des conditions optimales d'examen clinique avec une information sur la réalisation du geste et de son intérêt.

Une étude récente (112) a évalué la performance de l'échographie abdominale dans la détection du fécalome par rapport au toucher rectal chez l'enfant. Dans cette étude, le taux de concordance entre le diagnostic de fécalome par échographie et toucher rectal est de 82,5%. Ces résultats encourageant pourraient conduire au diagnostic précoce de fécalome. Cependant, son coût resterait à évaluer ainsi que sa limite dans le sur-diagnostic de fécalome conduisant à des traitements agressifs ou inadaptés.

### **c. Diagnostic clinique du fécalome**

La présentation classique du fécalome est similaire à celle d'un syndrome occlusif (113) incluant douleurs abdominales, météorisme, nausées, vomissement et anorexie. (114). Ces symptômes sont résumés dans le tableau 7(115)

|                          |
|--------------------------|
| Constipation             |
| Inconfort rectal         |
| Anorexie                 |
| Nausées                  |
| Vomissements             |
| Douleurs abdominales     |
| Fausse diarrhée          |
| Incontinence anale       |
| Mictions fréquentes      |
| Mictions par regorgement |

**Tableau 7. Symptômes associés au fécalome.**

Ces symptômes résultent de selles durcies impactées dans le rectum ou la partie distale du colon sigmoïde avec une obstruction secondaire. Des complications peuvent en résulter telles qu'une ulcération stercorale, une fistule recto-vaginale, un mégacôlon et une perforation digestive (116). Les patients âgés atteints de démence

ou institutionnalisés ou une psychose peuvent présenter une diarrhée paradoxale et incontinence fécale (117)

Après un interrogatoire minutieux et un examen clinique, un ASP peut être réalisé à la recherche d'une stase stercorale ou de signes de syndrome occlusif. La présence d'un syndrome occlusif radiologique contre-indique toute tentative de ramollissement proximal ou de lavage à l'aide de solutions orales. Bien que la plupart des fécalomes surviennent dans l'ampoule rectale, l'absence de selles au toucher rectal n'en exclut pas le diagnostic (117).



**Figure 18. ASP retrouvant un fécalome.**

## **5. Traitement du fécalome**

Le traitement vise à soulager le patient et à prévenir la récurrence du fécalome. Le fécalome nécessite souvent une extraction manuelle associée à des traitements locaux (118).

### **a. Extraction digitale**

Si des selles dures sont palpables au toucher rectal, une extraction digitale peut être nécessaire. À l'aide d'un gant lubrifié, l'index est inséré dans le rectum et tente de fragmenter puis ramener les selles accumulées. Il peut être utile d'effectuer des mouvements de rotations tout en pliant légèrement le doigt. Cette manœuvre peut être répétée jusqu'à évacuation complète des selles dures.

### **b. Lavement par voie basse**

L'évacuation du fécalome ou son ramollissement par des lavements est souvent utile. Il existe une grande variété de solutions de lavement et de suppositoires avec leurs propres caractéristiques. La majorité des lavements contiennent de l'eau et un agent osmotique.

Durant le lavement, le patient est en décubitus ventral avec un sac de recueil sous ses hanches. Une fois la sonde rectale lubrifiée et introduite, la pression et le volume du lavement doivent être adaptés. La pression peut être réglée par la hauteur de la solution de lavement.

L'administration de petits volumes (1 à 2 Litres) peut être plus bénéfique qu'un seul lavement de grand volume. Un débit de lavement plus lent permet un meilleur confort du patient, aide au mélange des produits et permet une distribution d'un plus grand volume de lavement. La sensation de plénitude digestive est une aide durant le lavement. Enfin, les volumes ou débits qui entraînent un inconfort doivent être évités (119)

Quand le lavement est terminé, il faut attendre quelques minutes pour que la solution se mélange aux selles et agisse. Il peut être utile de masser le quadrant inférieur de l'abdomen.

### **c. Lavement par voie haute**

Des lavements par voie haute peuvent être réalisés avec une solution à base de PEG. Cette alternative est contre indiquée en cas de syndrome occlusif. La survenue de nausées, vomissements ou douleurs abdominales doivent faire interrompre la prise.

Au décours de l'évacuation du fécalome, des mesures préventives doivent être appliquées pour éviter sa récurrence.

Dans notre étude, nous avons constaté qu'aucun traitement laxatif n'a été modifié après un transfert aux urgences.

# V. Conclusion

La constipation est une complication fréquente en milieu psychiatrique. Elle s'accompagne également d'une morbi-mortalité importante avec des décès qui lui sont directement imputables. Les causes sont multifactorielles mais les traitements antipsychotiques en sont les plus grands responsables.

Le traitement de la constipation dans cette population est difficile et mal codifié. Des stratégies de prévention sont à mettre en place afin de dépister, prévenir et traiter la constipation ainsi que ses complications éventuelles.

Une des solutions proposées serait d'introduire des traitements préventifs laxatifs de façon systématique pour les patients traités par neuroleptiques. Cette hypothèse est en cours d'évaluation. Le codage des cas de constipation est à encourager, ce qui permettrait de mieux quantifier sa fréquence et de mieux surveiller les complications.

Un protocole de traitement des cas de constipation est en cours d'étude pour en évaluer son efficacité.

La traçabilité via l'échelle de Bristol est un outil important dans l'évaluation du transit du patient. Il semble utile de sensibiliser l'équipe paramédicale à cette traçabilité. Elle est aussi facilement utilisable en ambulatoire.

Après un cas de constipation, il semble utile d'instaurer des mesures de préventions secondaires comme la majoration du traitement laxatif, une réduction des posologies d'antipsychotiques ou d'anticholinergiques, une surveillance accrue du transit ainsi qu'un maintien des règles hygiéno-diététiques.

Le scanner abdominal est l'examen de choix devant un cas de constipation résistant aux traitements dans cette population.

Toutes ces hypothèses doivent aussi permettre au médecin généraliste d'adopter une démarche diagnostique et thérapeutique devant un cas de constipation chez un patient sous antipsychotiques. En effet, après l'hospitalisation, ces situations préoccupantes peuvent devenir encore plus complexes en ambulatoire. De plus, les familles de ces patients sont le plus souvent démunies.

Enfin, l'identification de critères de gravité cliniques impose un transfert urgent vers les services d'accueil des urgences.



# **Bibliographie**

1. Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C, Chassagne P, Coffin B, Desfourneaux V, et al  
Recommandation pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de  
la constipation chronique de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:125-35
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC.  
Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
3. Dapoigny M. Explorations utiles et inutiles d' une constipation chronique de l'  
adulte. Association Française de Formation médicale Continue en Hépatogastro-  
entérologie. 2014; 1-7.
4. Lewis SJ, Heaton KW Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time.  
*Scand J Gastroenterol.* 1997 Sep; 32(9):920-4.
5. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride  
(Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with  
laxatives. *Gut* 2009; 58:357-65.
6. Lindberg G, Hamid S, Malfertheiner and al. Constipation : une approche  
globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2010; 1- 4
7. Sharma S, Agarwal BB. Scoring Systems in Evaluation of Constipation and  
Obstructed Defecation Syndrome ( ODS ). 2012;25(1):57-59.
8. Ueberall M, Müller-Lissner S, Buschmann-Kramm C, Bosse B. The Bowel Function  
Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a  
non-constipated population of pain patients. *J Int Med Res.* 2011;39(1):41-50.
- 9 The Bowel Function Index: a new validated scale for assessing opioid-induced  
constipation. *Gastroenterology: Review* . March 2012, Vol. 28, No. 3 , Pages 457-466

10. Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009;12:371–83.
11. Frank L, Kleinman L, Farup CE, Taylor L, Miner P Jr. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:870–877.
12. Garrigues V, Galvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol* 2004;159:520–526.
13. Longstreth GL, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, and Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–1491.
14. Longo A. Obstructed defecation because of rectal pathologies. Novel surgical treatment: stapled transanal rectal resection (STARR). Annual Cleveland Clinic Florida Colorectal Disease Symposium, 2004.
15. Pamuk ON, Pamuk GE, Celik AF. Revalidation of description of constipation in terms of recall bias and visual scale analog questionnaire. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1417–1422.
16. Lembo A, Camilleri M: Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003; 349:1360-68.

17. Peppas G, Alexiou V, Mourtzoukou E, Falagas M: Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2008, 8:1-7
18. Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors of chronic constipation based on a general practical sample. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1107-11.
19. Higgins and al. Epidemiology of Constipation in North America: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology* 2004; 99, 750–759
20. Mugie SM, Benniga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults : a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:3-18.
21. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:750-9.
22. Sandler RS, Jordan MC, Shelton BJ. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health* 1990;80:185-9.
23. Everhart JE, Go VL, Johannes RS, Fitzsimmons SC, Roth HP, White LR. A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United
24. ENVT. Physiologie tube digestif (disponible sur [http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys\\_digest\\_10.pdf](http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_10.pdf))
25. Chapitre 34 : Item 300 – Constipation de l'adulte ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE- 2ème édition - Partie « Connaissances » - Octobre 2012 © par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson (disponible sur <http://www.snfge.org/sites/>)

default/files/SNFGGE/Rubrique\_Professionnels/abrege\_hepato\_gastro/  
aabrege\_d\_hge\_2012-chap34\_item300.pdf)

26. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke III GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
27. Coffin B. Constipation chronique iatrogène. Association Française de Formation médicale Continue en Hépato-Gastro-entérologie. 2014:1-5.
28. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-42.
29. Locke GR, III, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2000;119:1766-78.
30. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 18-25.
31. Dumont A, Chambin O, Pillon. Savoir conseiller les laxatifs à l'officine *Actualités pharmaceutiques* 2010. Vol. 492.
32. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:639-47.

33. Cheskin LJ, Kamal N, Crowell MD, Schuster MM, Whitehead WE. Mechanisms of constipation in older persons and effects of fiber compared with placebo. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:666-9
34. Attar A, Lemann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourie B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.
35. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, Bassotti G, Roselli P, Mastropalo G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.
36. Di Palma JA, Smith JR, Cleveland M. Overnight efficacy of polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1776-9.
37. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, Epstein RM, Clark GE. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *South Med J* 2001;94:478-81
38. Christie AH, Culbert P, Guest JF. Economic impact of low dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes compared with lactulose in the management of idiopathic constipation in the UK. *Pharmacoeconomics* 2002;20:49-60.

39. Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. *Ann Clin Res* 1987;19:321-3.
40. Kinnunen O, Salokannel J. Comparison of the effects of magnesium hydroxide and a bulk laxative on lipids, carbohydrates, vitamins A and E, and minerals in geriatric hospital patients in the treatment of constipation. *J Int Med Res* 1989;17:442-54
41. Attar A, Lemann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourie B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.
42. Sondheimer JM, Gervaise EP. Lubricant versus laxative in the treatment of chronic functional constipation of children: a comparative study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982;1:223-6.
43. Stiens SA, Luttrell W, Binard JE. Polyethylene glycol versus vegetable oil based bisacodyl suppositories to initiate side-lying bowel care: a clinical trial in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36: 777-81.
44. House JG, Stiens SA. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: effectiveness of three agents. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1062-5.

45 Connolly P, Hughes IW, Ryan G. Comparison of "Duphalac" and "ir- ritant" laxatives during and after treatment of chronic constipation: a preliminary study. *Curr Med Res Opin* 1974;2:620-5.

46. Jean-David Zeitoun, Vincent de Parades. Vers de nouveaux traitements de la constipation ? *La revue du Praticien*. Juin 2012. Numéro 6.

47. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-54.

48. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idio- pathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60:209-18.

49. Lembo AJ, Schneier HA, Schiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chro- nic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527-36.

50. Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2154-64.

51. Hall GR, Karstens M, Rakel B, Swanson E, Davidson A. Managing constipation using a research-based protocol. *Medsurg Nurs* 1995;4: 11-8.

52. Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, Choodnovskiy I, Minaker KL. Correlates of regular laxative use by frail elderly persons. *Am J Med* 1995;99:513-8.
53. Harari D, Gurwitz JH, Minaker KL. Constipation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1130-40.
54. Ziegenhagen DJ, Tewinkel G, Kruis W, Herrmann F. Adding more fluid to wheat bran has no significant effects on intestinal functions of healthy subjects. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:525-30.
55. Towers AL, Burgio KL, Locher JL, Merkel IS, Safaeian M, Wald A. Constipation in the elderly: influence of dietary, psychological, and physiological factors. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:701-6.
56. Brown WJ, Mishra G, Lee C, Bauman A. Leisure time physical activity in Australian women: relationship with well being and symptoms. *Res Q Exerc Sport* 2000;71:206-16.
57. Sullivan SN, Wong C, Heidenheim P. Does running cause gastrointestinal symptoms ? A survey of 93 randomly selected runners compared with controls. *N Z Med J* 1994;107:328-31.



58. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD, Amato MG, O'Keefe ME, Ramirez G. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med* 1997;12:15-24.

59. Badiali D, Corazziari E, Habib FI, Tomei E, Bausano G, Magrini P, et al. Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1995;40:349-56.

60. Graham DY, Moser SE, Estes MK. The effect of bran on bowel function in constipation. *Am J Gastroenterol* 1982;77:599-603.

61. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Constipation. Septembre 1999. Disponible sur <http://www.snfge.org/content/constipation#qa215>

62. Stanniland C, Taylor D: Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug safety* 2000, 22(3):195-214.

63. Susanna E.Palmer, MB. Ch B and al. Life Threatening clozapine induce gastro intestinal hypomotility ; an analysis of 102 Cases, *J Clin Psychiatry*. 2008: e1-e10

64. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, Leucht S, Peuskens J: Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011, 26(1):34-44.

65. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine related morbidity and mortality: 5 years of experience with the chloral National Registry. *J Clin Psychiatry* 1989;59 (Supl3): 3-7
66. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999;175:576-80
67. Walker H, Macaulay K. assessment of the side effects of antipsychotic medication. *Nurs Stand* 2005;19(40):41-6
68. B. Debaene, F. Lebrun, M.S. Lehuédé. Anesthésie pour urgences abdominales. Société Française d'anesthésie réanimation. Conférences d'actualisation. 1999, p. 105-121.
69. Levy E. Les spoliations digestives au cours des affections abdominales aiguës. In : Kleinknecht D, éd. *Principes de réanimation médicale*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1977. p. 281-309.
70. Masri Y, Abubaker J, Ahmed R. Prophylactic use of laxative for constipation in critically ill patients. *Ann Thorac Med*. 2010 Oct;5(4):228-31. doi: 10.4103/1817-1737.69113.
71. Dworkin RH: Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull* 1994, 20(2):235-248.

72. Guieu R, Samuélian JC, Coulouvrat H: Objective Evaluation of Pain Perception in Patients with Schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 1994, 164:253-255
73. Nielsen J, Meyer JM: Risk Factors for Ileus in Patients with Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010.
74. Dockx L, De Hert M. Antipsychotica en constipatie: een literatuurstudie. *Psychiatr Verpleging* 2009; 3-141-51
75. Eronen M, Putkonen H, Hallikainen T, Vartiainen H. Lethal gastroenteritis associated with clozapine and loperamide. *Am J Psychiatry* 2003; 160(12):2242-3
76. 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):416-9
77. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-167
78. Kane J, Honigfeld G, Singer G, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine
79. Hayes G, Gibler B. Clozapine induced constipation (letter). *Am J Psychiatry* 1995;152(2):298

80. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1744-1752
81. Wheeler A. Atypical antipsychotic use for adult outpatients in New Zealand's Auckland and Northland regions. *N Z Med J* 2006; 199:U2055
82. Pere JJ, Chaumet-Riffaud PD, Bourdeix I. La clozapine (leponex) en France. *L'information psychiatre* 1993;4:389-397
83. de Leon J, Odom-White A, Josaisse R, et al. Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment *J Clin Psychopharmacol* 2003;23 (4):336-341
84. Rosenthal SH, Porter KA, Coffey B. Pain insensitivity in schizophrenia: case report and review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12(5): 319-322
85. Fishbain DA. Pain insensitivity in psychosis. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 630-632
86. Sing MK, Giles LL, Nasrallah HA. Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker? *J Psychiatr Pract* 2006; 12(2):90-102
87. Bickerstaff LK, Harris SC, Leggett RS, et al. Pain insensitivity in schizophrenic patients: a surgical dilemma. *Arch Surg* 1988; 123 (11):49-51
88. Sellar C, Koen K, Niehauss DJH. Clozapine-induced intestinal obstruction: a critical examination of four cases. *S Afr J Psychiatry* 2007; 12(1):21-24

89. Commission de transparence HAS. Leponex. Avis du 30 novembre 2011.
90. Ward SM, Sanders KM, Hirst GD. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 (suppl 1): 112-117
91. Bender S, Grohmann R, Engel RR, et al. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(suppl 1):S46-S53
92. hermann B, Wetzen CHR, Pestel E, et al. Functional antagonistic properties of clozapine at the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225:957-960.
93. Hansen MB. The enteric nervous system II: a target for pharmacological treatment. *Pharmacy Toxicol* 2003; 93:1-13
94. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut* 2004; 53(10): 1520-1535
95. Kozlowski CM, Green A, Grundy D, et al. The 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist alostron inhibits the colorectal distension induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetised rat. *Gut* 2000;; 46 (4): 474 - 480
96. Prior A, Read NW. Reduction of rectal sensitivity and post prandial motility by granisetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacy Ther* 1993; 7:175-180

97. Miura M, Lawson DC, Clary EM, et al. Central modulation of rectal distension-induced blood pressure changes by alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 20-24
98. Mertz H. Psychotherapeutics and serotonin agonists and antagonists. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(suppl 5): S247-S250
99. Lotronex. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2002.
100. Miller DP, Alfredson T, Cook SF et al. Incidence of colonic ischemia, hospitalised complications of constipation and bowel surgery in relation to the use of alosetron hydrochloride. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1117-1122
101. U.S Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Lotronex (alostron hydrochloride) information. May 12, 2007
102. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(1):9–20.
103. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(3):132–91.

104. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5–40.
105. Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnstock PA, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. Roadmap survey, translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: a roadmap. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 7):1–48
106. Buscema C, Abbasi Q, Barry D, Lauve T. An algorithm for the treatment of schizophrenia in the correctional setting: the forensic algorithm project. *J Clin Psychiatry* 2000;61(10):767–83.
107. Fitton A, Heel RC. Clozapine. A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990;40(5):722–47.
108. Lieberman JA. Managing side effects to maximize clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 3):38–43.
109. Meek P, Coates A, Norelli L, Woodcock D, Shobola O, Dreyfus S. Constipation in patients with schizophrenia: A systematic review of antipsychotic trials comparing clozapine. *Gastroenterology* 2008;134(4):528.
109. Miller D. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61:14–7.

110. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29: 41–6.
111. Palmer SE, Mclean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: An analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):759–68
112. Burgers R, de Jong TP, Benninga MA. Rectal examination in children: digital versus transabdominal ultrasound. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):667-72. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.3201. Epub 2013 Mar 7.
113. Mohamed AH. Fecal impaction. *Eurorad.* 2006;18(2):116-119.
114. Wrenn K. Fecal impaction. *N Engl J Med.* 1989;321:658–662
115. De Lillo AR, Rose S. Functional bowel disorders in the geriatric patient: constipation, fecal impaction, and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2000;95:901–905
116. Schwartz J, Rabinowitz H, Rozenfeld V, Leibovitz A, Stelian J, Habot B. Rectovaginal fistula associated with fecal impaction. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:641.
117. Wrenn K. Fecal impaction. *N Engl J Med.* 1989;321:658–662
118. Tracey J. Fecal impaction: not always a benign condition. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:228–229.



119. Beck DE. Fecal impaction. *Tech Gastrointest Endosc* 2004; 6:41–43

# PERMIS D'IMPRIMER

VU :

Le Président de thèse  
Université ... Paris 7  
Le Professeur **COFFIN**

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Université Paris Diderot - Paris 7  
Professeur Benoît Schlemmer

Date 14/5/15



VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7  
et par délégation

Le Doyen



Benoît SCHLEMMER

# Complications graves de la constipation chez le patient psychiatrique. RESUMÉ

**Contexte:** La constipation est un symptôme fréquent chez les femmes et les personnes âgées. Elle est par ailleurs très répandue en milieu psychiatrique. La constipation est rarement secondaire à une maladie organique et ses risques souvent minimisés.

De plus, aucun traitement de référence ne peut venir suppléer les laxatifs en cas d'effet insuffisant.

**Introduction:** Peu d'études traitent de ce sujet au sein de la population psychiatrique alors que des décès directement liés à la constipation ont été constatés en 2013 dans les services d'urgence.

Pour l'année 2013 dans les structures intra-hospitalières du groupe Maison Blanche, parmi les causes de transferts aux urgences des SAU, la constipation ou l'occlusion viennent en 4ème position.

**Objectif principal:** L'objectif principal est d'identifier les complications graves de la constipation chez le patient hospitalisé en milieu psychiatrique.

**Objectifs secondaires:** Les objectifs secondaires sont d'étudier les différents types de traitement laxatif utilisés et leur efficacité ainsi que la surveillance infirmière réalisée.

**Matériel et méthode:** Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique dans les différentes structures de Maison Blanche du 1er janvier au 31 décembre 2013. Les patients inclus étaient les patients transférés pour un motif lié à la constipation.

**Résultats:** 7 patients ont été retrouvés. Parmi eux, 2 ont été admis dans un service de réanimation, 3 ont été hospitalisés en chirurgie dont 2 passages au bloc opératoire pour colectomie, 2 ont été hospitalisés au service porte des urgences. Les complications observées ont été 2 arrêts cardio-respiratoires dont 2 décédés(28,5%), 2 syndromes occlusifs ayant nécessité un traitement chirurgical, 2 cas de déshydratation et 1 pneumopathie d'inhalation.

Les traitements les plus utilisés sont le Movicol et le Duphalac. Ces traitements ont été complétés par un traitement par Normacol lavement, Colopeg ou x-prep dans respectivement 48% et 37% des cas.

76,67% des patients n'ont eu aucune surveillance du transit avant ou après un traitement associant Colopeg et Normacol lavement. Parmi eux, un patient n'ayant eu aucune surveillance est décédé.

**Conclusion:** Les complications de la constipation chez le patient psychiatrique peuvent être graves conduisant à une morbi-mortalité importante. Des moyens de prévention existent et doivent être mises en place. Un protocole de traitement du patient constipé est en cours de validation.

**Mot clés:** constipation, complication constipation, psychiatrie, neuroleptique, médecine générale, fécalome.