

Prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez les patients psychiatriques

Naziha Khammassi, Abdelhedi Haykel, Ouahida Cherif

Service de Médecine Interne, Hôpital Razi, La Manouba -Tunisie.
Faculté de Médecine de Tunis- Tunisie. Université Tunis El Manar

N. Khammassi, A. Haykel, O. Cherif

N. Khammassi, A. Haykel, O. Cherif

Prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez les patients psychiatriques

Management of venous thromboembolism disease in psychiatric patients

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°01) : 1-5

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°01) : 1-5

R É S U M É

Prérequis : Plusieurs travaux menés sur les populations psychiatriques, ont signalé le rôle favorisant et péjoratif du milieu psychiatrique en terme de maladie veineuse thromboembolique (MVTE).

Buts : Apporter une aide aux praticiens prenant en charge la MVTE chez les patients présentant des troubles psychiatriques, en insistant sur les spécificités propres à la thrombose veineuse en milieu psychiatrique et proposer un ensemble de recommandations générales pour une prise en charge adaptée.

Méthodes : Nous avons cherché dans MEDLINE sur la base des données PUBMED entre 1956 et 2010. Nous avons examiné les titres des articles et les résumés puis le texte intégral des études sélectionnées. Nous avons identifié 50 articles étudiant l'association entre la pathologie psychiatrique et la MVTE.

Résultats : En milieu psychiatrique, la MVTE revêt plusieurs caractéristiques: épidémiologiques, cliniques et évolutives et est conditionné par la conjonction de plusieurs facteurs de risque (FDR) thromboemboliques :

- liés pour une part à la maladie psychiatrique elle-même,
- mais surtout aux méthodes thérapeutiques spécifiques au milieu psychiatrique (anti-psychotiques, contention...), qui constituent le volet facilement évitable sur lequel on peut agir.

Conclusion : A côté du versant médicamenteux, le milieu psychiatrique lui-même se caractérise par un grand nombre de variables, lui conférant un rôle particulièrement favorisant et péjoratif quant à l'avènement et l'évolution de la MVTE.

S U M M A R Y

Background: Several studies conducted in psychiatric populations, have reported the promoting and pejorative role of psychiatric community in thrombogenesis.

Aims: To clarify the specificity of psychiatric community in deep vein thrombosis (DVT) and to propose a set of general recommendations for appropriate care.

Methods: We searched MEDLINE (PubMed) between 1956 and 2010. We reviewed article titles and abstracts and full text of selected studies of psychiatric patients with venous thromboembolism disease. We identified 50 studies that investigated the association between psychiatric disease and venous thromboembolism events.

Results: In psychiatric community venous thromboembolism disease has several characteristics: epidemiological, clinical and evolutionary and is conditioned by a combination of several thromboembolism risk factors:

- Linked in part to the psychiatric illness itself,
- But above all specific therapeutic methods in psychiatric community (anti-psychotic, restraint...) which are easily preventable.

Conclusion: Besides the medical side, the psychiatric community itself is characterized by a large number of variables, giving a particularly encouraging and derogatory about the advent and development of VTE.

Mots-clés

Thrombose veineuse; pathologie psychiatrique; antipsychotiques

Key- words

Venous thrombosis; psychiatric disorder; antipsychotics

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est une pathologie fréquente de part le monde. Son incidence annuelle moyenne est estimée entre 50 et 200 cas pour 100 000 habitants [1, 2].

C'est une maladie multifactorielle caractérisée par la multitude des facteurs de risque acquis ou génétiques favorisant sa survenue, ne cessant d'être modifiés et réorganisés d'année en année [1, 2]. En milieu psychiatrique, cette pathologie revêt plusieurs caractéristiques :

Sur le plan épidémiologique, une incidence plus élevée des formes graves ou compliquées de cette pathologie [3, 4], car à la multitude des facteurs de risque, s'ajoutent chez ces patients les particularités des maladies psychiatriques et de leurs traitements, créant un phénomène de multiplicité et de potentialisation de divers paramètres.

Sur le plan clinique, les symptômes de cette pathologie et de ses complications (dyspnée et douleurs thoraciques) peuvent à tort être mis sur le compte des syndromes et pathologies psychiatriques (anxiété, dépression, psychoses...), déroutant et rendant le diagnostic difficile ou tardif.

Sur le plan évolution et suivi, le terrain particulier (troubles cognitifs et comportementaux, patients socialement rejetés et vivant en difficultés financières) explique la difficulté du suivi et le pronostic plus péjoratif en cas de MVTE.

Sur le plan étiologique, la relation entre la MVTE et la prise d'anti-psychotiques a déjà été suggérée depuis quatre décades [5-8] ainsi que l'implication de la pathologie psychiatrique elle-même dans l'avènement des TVP.

A travers cette revue de la littérature, nous cherchons à apporter une aide aux praticiens prenant en charge la MVTE chez les patients présentant des troubles psychiatriques, en insistant sur les spécificités propres à la thrombose veineuse en milieu psychiatrique ; et nous proposons un ensemble de recommandations générales pour une prise en charge adaptée.

MÉTHODES

Nous avons cherché dans MEDLINE sur la base des données PUBMED entre 1956 et 2010. Les mots clés sont : thrombose veineuse, pathologie psychiatrique et antipsychotiques. Nous avons examiné les titres des articles et les résumés puis le texte intégral des études sélectionnées. Nous avons identifié 50 articles étudiant l'association entre la pathologie psychiatrique et la MVTE.

PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE ET MVTE

Schizophrénie (SKZ) et MVTE

Schizophrénie et hyperhomocystéinémie

Dans la SKZ, une hyperhomocystéinémie légère à modérée a été rapportée [9, 10, 11]. Godfrey et al. [12] ont signalé que le traitement à base d'acide folique (connu réduire l'hyperhomocystéinémie plasmatique) améliore les symptômes de la SKZ. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer le rôle de l'hyperhomocystéinémie dans la genèse de l'athérosclérose et de la MVTE, en particulier, elle altérerait les

propriétés antithrombotiques des cellules endothéliales [13, 14, 15, 16].

Mort spécifique par schizophrénie et sa relation avec la MVTE

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la surmortalité des SKZ depuis plusieurs années [17-19]. En effet, cette surmortalité qui était dominée dans les années 1980 et 1990 par les morts accidentelles et suicidaires, est devenue actuellement dominée par les morts d'origines cardiovasculaires et respiratoires [19, 20]. Ces pathologies cardiovasculaires et respiratoires peuvent n'être rien d'autre qu'une embolie pulmonaire (EP) passée inaperçue ou représenter l'ensemble des séquelles respiratoires de celle-ci.

Dépression et MVTE

Dépression et hyperaggrégabilité plaquettaire

Plusieurs études épidémiologiques [21-23] ont fortement incriminé la dépression dans l'avènement d'accidents thromboemboliques, la classant en tant que facteur de risque indépendant pour les morbidité et mortalité cardiovasculaires [24, 25] [niveau de preuve (NP) B]; avec cependant d'importantes interrogations à propos des mécanismes sous-jacents à cet effet, dont l'un est l'hyperaggrégabilité plaquettaire.

Mort spécifique par dépression et sa relation avec la MVTE

Plusieurs travaux ont rapporté une association entre le risque de surmortalité par maladie respiratoire et la dépression [17, 26, 27] (NP : B). Comme précédemment expliqué, les maladies cardiovasculaires et respiratoires constituent elles-mêmes des facteurs de risque thromboemboliques, comme elles peuvent être l'expression d'EP passées inaperçues.

TRAITEMENT PSYCHIATRIQUE ET MVTE

Traitement neuroleptique (NLP) et thrombogénèse

La majorité des études menées au sujet de la survenue de TVP chez les patients psychiatriques tendent à incriminer les NLP, du moins partiellement dans l'avènement de ces premières [3, 28-33].

Une éventuelle association entre la MVTE et l'utilisation des antipsychotiques a été suggérée depuis les années cinquante, après l'introduction des phénothiazines [6]. Depuis, plusieurs études de cas [7, 34] ont soutenu l'idée d'une augmentation du risque de MVTE sous antipsychotiques classiques (NP : B).

Les mécanismes biologiques des TVP en cas de prise de NLP, les plus fréquemment rapportés dans la littérature, sont :

Stase veineuse

Son rôle a été suspecté par la survenue des symptômes de TVP et surtout d'EP le matin tôt [35] (NP : C), suggérant ainsi la formation du thrombus au cours du sommeil, moment où la stase est à son maximum. En effet, l'hypo mobilité nocturne peut s'expliquer chez les patients psychiatriques par l'effet sédatif des antipsychotiques, aggravé par l'utilisation concomitante des molécules hypnotiques, ou encore par d'autres thérapies spécifiques au milieu psychiatrique, fréquemment utilisées encore, telle que la contention au lit.

Hyper aggrégabilité plaquettaire

Le système dopaminergique étant en interaction avec d'autres systèmes de neurotransmission et les NLP étant des

antagonistes dopaminergiques. Les NLP interagissent avec les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 qui sont des modulateurs du système dopaminergique. Ces deux systèmes se trouvent donc en perpétuelle réactivité mutuellement ; et les NLP en constituent un maillon commun [36] (NP : A).

Les travaux expérimentaux de Boullin et Orr [37] (NP : B) ont démontré que l'agrégation plaquettaire médiée par la 5HT (sérotonine), la dopamine (DA) et la N,N, Diméthyl dopamine (DMDA) est stimulée chez les patients schizophrènes traités par la chlorpromazine (Largactil®).

Désordres métaboliques, glucidiques et lipidiques

L'utilisation des antipsychotiques chez les patients présentant des troubles psychiatriques a été impliquée dans la survenue de troubles métaboliques, essentiellement représentés par l'obésité, les perturbations lipidiques et l'altération de l'homéostasie glucidique ; qui sont tous connus être des facteurs de risque cardio-vasculaires de manière générale [28] et thromboembolique de manière spécifique [2].

Hyperprolactinémie

Les NLP classiques peuvent induire une hyperprolactinémie par le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 des cellules lactotropes hypophysaires [38]. Le mécanisme essentiel de l'hyperprolactinémie impliqué dans la formation de TVP est son rôle stimulant l'agrégabilité plaquettaire [39] (NP : A).

Antidépresseurs et thrombogénèse

Il est bien connu que l'agrégation plaquettaire constitue une étape clé dans l'hémostase et le processus de thrombose [40]. La sérotonine joue un rôle crucial dans le processus de thrombose par sa capacité à induire et à amplifier l'agrégation des plaquettes les unes aux autres [21, 40] (NP: A).

La sérotonine pourtant, a un faible potentiel activateur propre des plaquettes, mais c'est en présence des autres facteurs pro coagulants (adénosine diphosphate, adrénaline, collagène), qu'elle acquiert sa véritable capacité significativement potentialisatrice [21], et devient l'agoniste plaquettaire puissant, modulateur de son propre effet et de celui des autres agonistes. Les antidépresseurs, particulièrement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), entraînent une augmentation du risque d'hypercoagulabilité et de thrombose [21, 40].

Hypnotiques et thrombogénèse

Selon les études récentes, cette classe n'a pas été associée à un risque thromboembolique spécifique. C'est surtout par leur effet sédatif qu'ils contribuent au phénomène de thrombose. Leur rôle est plutôt potentialisateur des effets nocifs procoagulants des antipsychotiques, surtout qu'ils leurs sont souvent associés ainsi qu'aux anti-dépresseurs.

Autres traitements spécifiques au milieu psychiatrique et thrombogénèse

La contention ou l'immobilisation au lit

Ce procédé reste malheureusement encore indiqué en dernier recours mais indispensable dans beaucoup de cas (cas où les risques d'auto- ou d'hétéro-agressivité sont supérieurs aux méfaits). Le rôle de cette méthode dans la survenue de TVP est bien connu [41,42, 43].

L'électro-convulsivo-thérapie (ECT)

Quelques cas de TVP/EP [44, 45].ont été décrits après

traitement par ECT, mais le lien de causalité n'a jamais été discuté.

REGLES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MVTE CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

La fragilité et le profil de dépendance des patients psychiatriques ainsi que la concordance de plusieurs FDR rendent leur prise en charge difficile.

Association de facteurs de gravité et de mauvais pronostic

Des facteurs de gravité relatifs à la pathologie psychiatrique, comme les raptus anxieux, les épisodes d'auto et d'hétéro-agressivité, constituant des périodes de risque maximal pour les coups et les blessures avec un risque fatal pour les patients mis sous anti-vitamine K au long cours. Pour d'autres tableaux au contraire, comme les épisodes dépressifs majeurs, de catatonie et les périodes d'inhibition/apathie, c'est le risque de récurrence thromboembolique qui est à redouter. D'autres facteurs sont relatifs aux associations de médicaments pouvant être impliqués soit dans la MVTE et la formation d'embols, soit dans le métabolisme hépatique des anti-vitamine K (stimulateurs ou inhibiteurs enzymatiques).

Implications thérapeutiques

Rapport bénéfices/risques

Ce rapport détermine le rôle clé dans la prise en charge thérapeutique de la MVTE chez les patients psychiatriques. La conduite thérapeutique doit veiller à le maintenir à la valeur la plus grande possible (risques à minima). Puisque la prise en charge doit être personnalisée et adaptée au cas par cas. Le principe à suivre sera le maintien des risques des associations médicamenteuses, thrombotiques et hémorragiques à leur taux le plus faible, tout en garantissant au patient le meilleur équilibre psychique, mental et organique.

Etablissement d'algorithme et de « guidelines »

Malgré la multiplicité des études de la littérature à propos de l'implication des NLP dans l'avènement de la MVTE, aucun algorithme décisionnel n'a été établi jusque là quant à leur maniement en cas de survenue de cette dernière car le risque absolu de MVTE reste malgré tout faible et les données existantes sont clairement insuffisantes pour établir des recommandations pratiques valides [46]. Quant aux anti-dépresseurs, les résultats de la littérature restent discordants concernant un lien objectif et évident entre eux et la MVTE [46].

Tout ce qu'on peut énoncer dans ce chapitre, ce sont un ensemble de recommandations générales, guidées par les résultats des études de la littérature.

Malgré le faible nombre d'études [10, 11, 47, 48, 49, 50] à propos du profil de thrombophilie des patients psychiatriques et la faiblesse du risque absolu de MVTE chez eux (toutes étiologies confondues), un bilan de thrombophilie initial doit être établi systématiquement (pour pouvoir prévoir et prévenir le risque thrombogène : prévention primaire), ou tout au plus dès le premier épisode thromboembolique (prévention secondaire), ainsi qu'une liste de tous les facteurs de risque

thromboemboliques et le profil socio-économique et familial du patient afin d'essayer de garantir un maximum d'aide et de soutien pour le bon déroulement de la prise en charge. Une collaboration avec le psychiatre afin de discuter les facteurs spécifiques inhérents au milieu psychiatrique sur lesquels on peut agir pour aboutir à la plus faible dose de neuroleptiques, d'anti-dépresseurs et d'hypnotiques indispensables et nécessaires à l'équilibre psychique et mental du patient, à l'éviction autant que possible de la contention au lit et de l'ECT, à l'éviction de la polythérapie anti-psychotique, surtout à visée sédatrice et anti-productive chaque fois que le trouble psychiatrique le permet et le maintien de la sédation à un niveau optimal, permettant le contrôle des symptômes critiques sans altérer les capacités de déambulation et de mobilité des patients.

Faute d'arguments scientifiques plausibles, l'arrêt des neuroleptiques, des anti-dépresseurs ou des hypnotiques n'est pas du tout indiqué. Le respect des associations contre-indiquées est également un pilier dans la prise en charge permettant l'éviction des sous et des surdosages d'évolution parfois fatale, l'indication systématique de la contention veineuse dès le premier épisode et l'explication minutieuse des règles hygiéno-diététiques au patient et surtout à sa famille avec établissement de la liste des médicaments

contre-indiqués aux anti-vitamine K doit être faite et donnée à la famille avant la sortie du patient.

La durée du traitement par AVK après un premier épisode de TVP sous NLP sans autres facteurs de risque associés n'a pas été abordée dans la littérature à notre connaissance. La durée du traitement sera donc fonction de l'étiologie autre que celle médicamenteuse anti-psychotique. En cas d'incrimination de la seule prise de neuroleptiques, la durée sera celle d'un premier épisode thromboembolique idiopathique; à savoir 6 mois en cas de TVP des membres inférieurs et un an en cas d'EP, sans nécessité de prophylaxie secondaire après un premier épisode dans l'état actuel des connaissances.

CONCLUSION

La prise en charge d'un épisode thromboembolique chez un patient psychiatrique ne doit pas s'improviser. La spécificité du terrain sur lequel elle survient doit impliquer une enquête étiologique complète dès le départ et une prise en charge adaptée, prenant en compte tous les éléments cités ci-dessus et ne négligeant pas l'ajustement des doses des médicaments psychiatriques (neuroleptiques, anti-dépresseurs et hypnotiques) ou leur arrêt chaque fois que la condition du patient et son équilibre psychique le lui permettent.

Références

1. Le Jeune S, Pistorius MA, Planchon B et al. Risque thromboembolique veineux au cours des affections médicales aiguës. Partie 2 : situations à risque en milieu ambulatoire, en milieu médical hospitalier et en médecine interne. *Rev Med Interne* 2008; 29 : 462-75.
2. Le Jeune S, Pistorius MA, Planchon B et al. Risque thromboembolique veineux au cours des affections médicales aiguës. Partie 1 : modèles pathogéniques fondamentaux et cliniques, épidémiologie descriptive et analytique. *Rev Med Interne* 2008 ; 29 : 452-61.
3. Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, et al. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet* 2000 ; 356 : 252-3.
4. Vandenbroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR, et al. Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemostasis* 1998 ; 79 : 511-16.
5. Mielke FA, Über das Rauwolfia. Alkaloid Reserpin (Serpasil) in der Psychiatrie. *Arch Psychiatry* 1956 ; 194 : 263.
6. Grahmann H, Suchewirth R. Die Thrombosegefahr bei der Chlorpromazin und Reserpine behandlung endogener Psychosen. *Nervenärzte* 1959; 30: 224.
7. Hafner H, Brehm I. Thromboembolic complications in neuroleptics treatment. *Comprehensive Psychiatry* 1965; 6: 25-34.
8. Varia I, Krishnan RR, Davidson J. Deep vein thrombosis with antipsychotic drugs. *Psychiatry* 1983; 24: 1097-98.
9. Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B et al. Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia. *J Neural Transm* 1995; 100: 165-9.
10. Susser E, Brown AS, Klonowski E et al. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism : a possible association. *Biological Psychiatry* 1998 ; 44 : 141-3.
11. Levine J, Stahl Z, Sela BA et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1790-2.
12. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990 ; 336 : 392-5.
13. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. In: Francis RB, eds. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis and endothelial function. New York : Marcel Dekker, 1993 : 183-236.
14. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71: 337-59.
15. Rodgers GM, Kane WH, Pitas RE. Formation of factor Va by atherosclerotic rabbit aorta mediates factor Xa-catalyzed prothrombin activation. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 1911-9.
16. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990 ; 75 : 895-901.
17. Matti J, Markku H, Paul K et al. Mental disorders and cause specific mortality. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 498-502.
18. Awad AG. Quality of life measurements in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. *Psychol Med* 1988; 28: 165-72.
19. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-6.
20. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11-53.
21. Zornberg GL, Hershel J. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1219-23.
22. Aslv K, Aygun E, Elif Anvl Y et al. Venous thromboembolism and escitalopram. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26: 481-83.

23. Lederbogen F, Gilles M, Maras A et al. Increased platelet aggregability in major depression? *Psychiatry Res* 2001; 102: 255-261.
24. Glassman A, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155 : 4-11.
25. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relation ship of depression to cardiovascular disease : Epidemiology, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : 580-92.
26. Newman SC, Bland RC. Suicide risk varies by subtype of affective Disorder. *Acta Psychiat Scand* 1991 ; 83 : 420-6.
27. Sharma R, Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Disord* 1994 ; 31 :91-6.
28. Gianluca T, Spinaa E, Gambassic G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia : Do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Res* 2009; 59: 1-12.
29. Hagg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 ; 18 :299-300.
30. Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonry embolism possibly associated with Olanzapine treatment. *BMJ* 2003 ; 327 : 1384.
31. HAMANAKA S, Kamijo Y, Nagai T et al. Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J* 2004 ; 68 :850-2.
32. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 2677-82.
33. Hagg S, Bate A, Stahl M, et al. Association between venous thromboembolism and antipsychotics : a study of the WHO database of adverse drug reaction. *Drug Saf* 2008 ; 31 : 685-94.
34. Thorogood M, Cowen P, Mann J et al. Fatal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in young. *Lancet* 1992 ; 340 : 1067-8.
35. Yoshito K, Kazui S, Tomonori N et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with Risperidone and conventional phenothizines. *Circ J* 2003 ; 67 : 46-48.
36. Bordet R. Neuroleptiques ou antipsychotiques ? typiques ou atypiques ? *La lettre du pharmacologue* 2004 ; 18 : 81-6.
37. Boullin DJ, Orr MW. Effects of aspirin and prostaglandin E2 on secondary phase aggregation responses of schizophrenic patients treated with chlorpromazine. *Br J clin. Pharmac* 1976 ; 3 : 929-33.
38. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia : mechanism, clinical features and management. *Drugs* 2004 ; 64 : 2291-314.
39. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics : Impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002 ; 3 : 1381-91.
40. Ramot Y, Nyska A. Drug-induced Thrombosis : Experimental, clinical, and mechanistic considerations. *Toxicologic Pathology* 2007 ; 35 : 208-25.
41. Lewin PK. The use and abuse of restraints. *CMAJ* 1998; 159: 1239-41.
42. Laursen SB, Jensen TN, Bolwig T et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following physical restraint. *Acta Psychiat Scand* 2005; 111: 324-7.
43. Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiat Scand* 2001 ; 103 : 73-5.
44. Singh G, Wahi S. Pulmonary embolism in the ECT patient: a case report and discussion. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 87-9.
45. George AM, Robert ES, Richard BD. Intracardiac thrombi in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Am Heart J* 1990; 119: 684-685.
46. Lacut K, Mottier D, Pottier P. Médicaments et maladie veineuse thromboembolique. *Rev Pneumol Clin* 2008 ; 64 : 290-7.
47. Oomen HA, Wekking FM, De Jong J et al. Screening psychiatric admissions for anticardiolipin antibody. *Psychiatry Res* 1995; 58: 83-8.
48. Chengappa KN, Carpenter AB, Keshavan MS et al. Elevated IGG and IGM anticardiolipin antibodies in a subgroup of medicated and unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 731-5.
49. Schwartz MD, Rochas M, Weller B et al. High association of anticardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 20-3.
50. Canoso RT, De Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988; 27: 272-5.