

# Soins Palliatifs: Exonération d'une souffrance

## La constipation

**Alain Watier, md LMCC FRCP**  
Professeur titulaire de Gastroentérologie  
Chef Médical du Service de Pelvi-Périnéologie  
Rééducation périnéale (Lyon)  
Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé  
Université de Sherbrooke

**Andrée Néron, pharmacienne**  
CHUS, équipe de Pelvi-Périnéologie  
et de Soins Palliatifs





**Rémi, 49 ans,  
Néo du poumon, Mets os  
Douleur dorsale basse/lombaire ++  
Difficile à mobiliser**

**Constipation identifiée 2<sup>nd</sup> opioïdes**

**Fissure anale 2<sup>nd</sup> constipation**

**Réfractaire à combinaison:**

**Senokot + Colace (9 co./jour) +**

**Lactulose + lait de Magnésie**

**(remplacé par Golytely, Bisacodyl  
non toléré)**

**Refuse lavement (mobilisation ...)**

# DÉFINITION DE LA CONSTIPATION

Ce n'est pas une maladie ...

Il s'agit d'un **SYMPTÔME** ...

En soins palliatifs, le patient qui se plaint d'être constipé, l'est jusqu'à preuve du contraire.



● 32 % ♀, 22 % ♂ : dyschésie

● IBS-C : 31-34 % population en général

● Constipation de transit

Slow transit constipation

Inertie colique

● Constipation dyssynergique

Type de constipation #1 dans  
la population

## Attempted Defecation

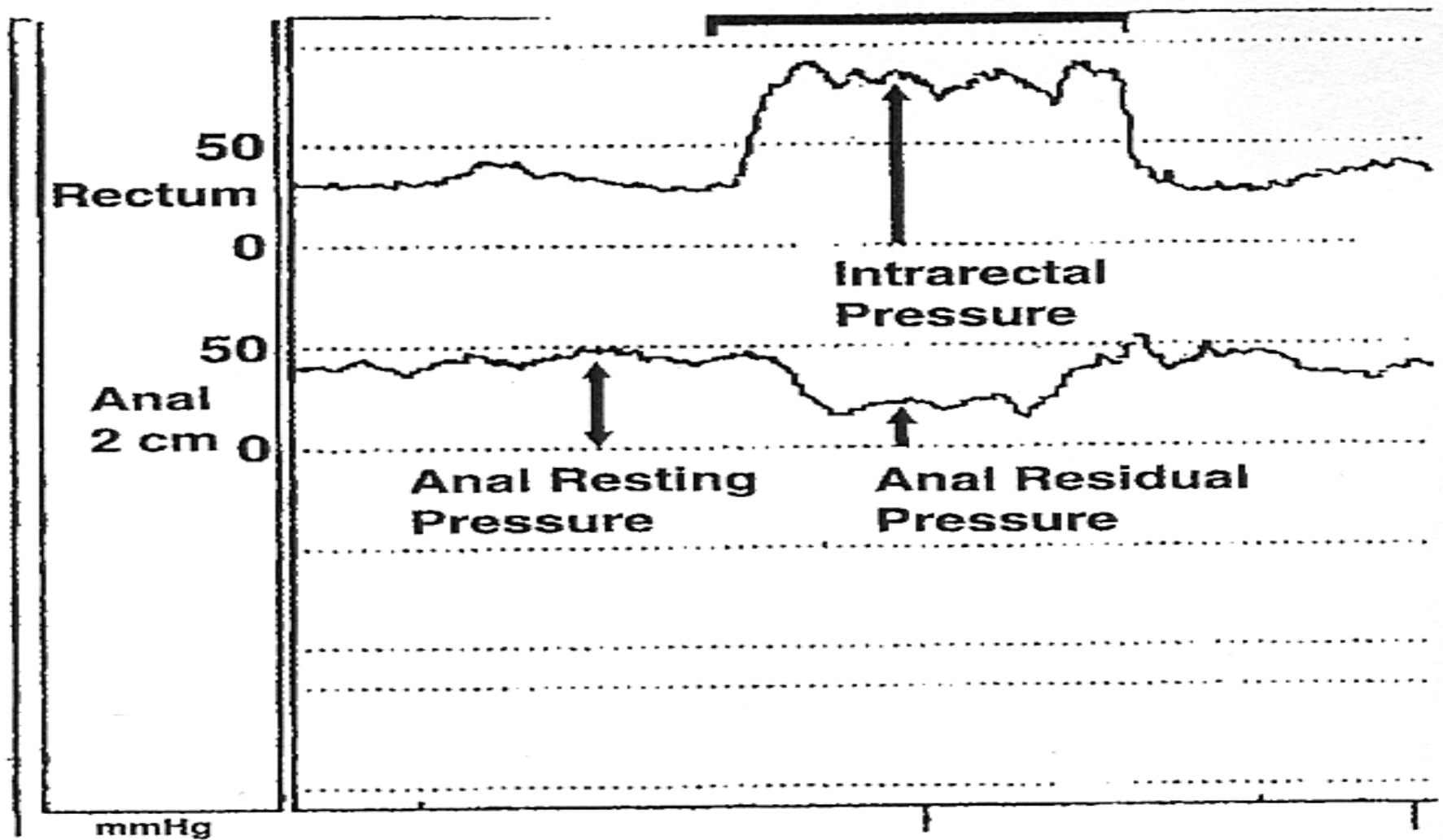
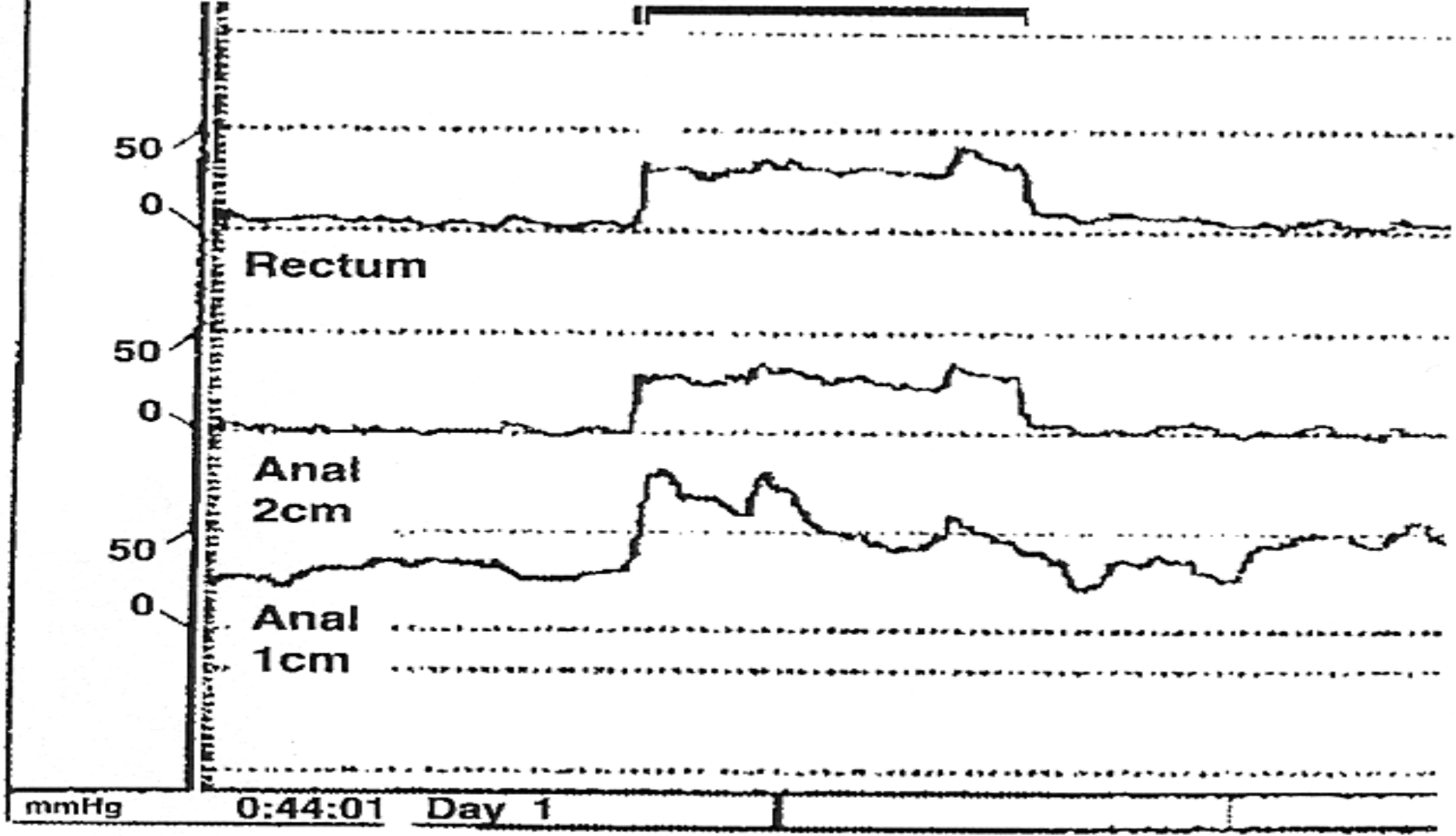


Figure 4 Normal rectal and anal pressure changes during normal defecation, also showing a method for calculating these pressure changes.

# Attempted Defecation



- **CONSTIPATION DE TRANSIT**
- **CONSTIPATION DYSSYNERGIQUE**
- **DYSFONCTION PELVI-PÉRINÉALE**
- **UTILISATION DES OPIOÏDES**

**ONE SIZE FITS ALL !!!!**



**Constipation is the passage of small, hard faeces infrequently and with difficulty. Individuals vary in the weight they give to the different components of this definition when assessing their own constipation and may introduce other factors, such as pain and discomfort when defecating, flatulence, bloating or a sensation of incomplete evacuation**



Larkin PJ et al.

The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations.

Palliative Medicine 2008;22:796-807

**< 3 selles / semaine**



# PHYSIOLOGIE DE LA MOTILITÉ

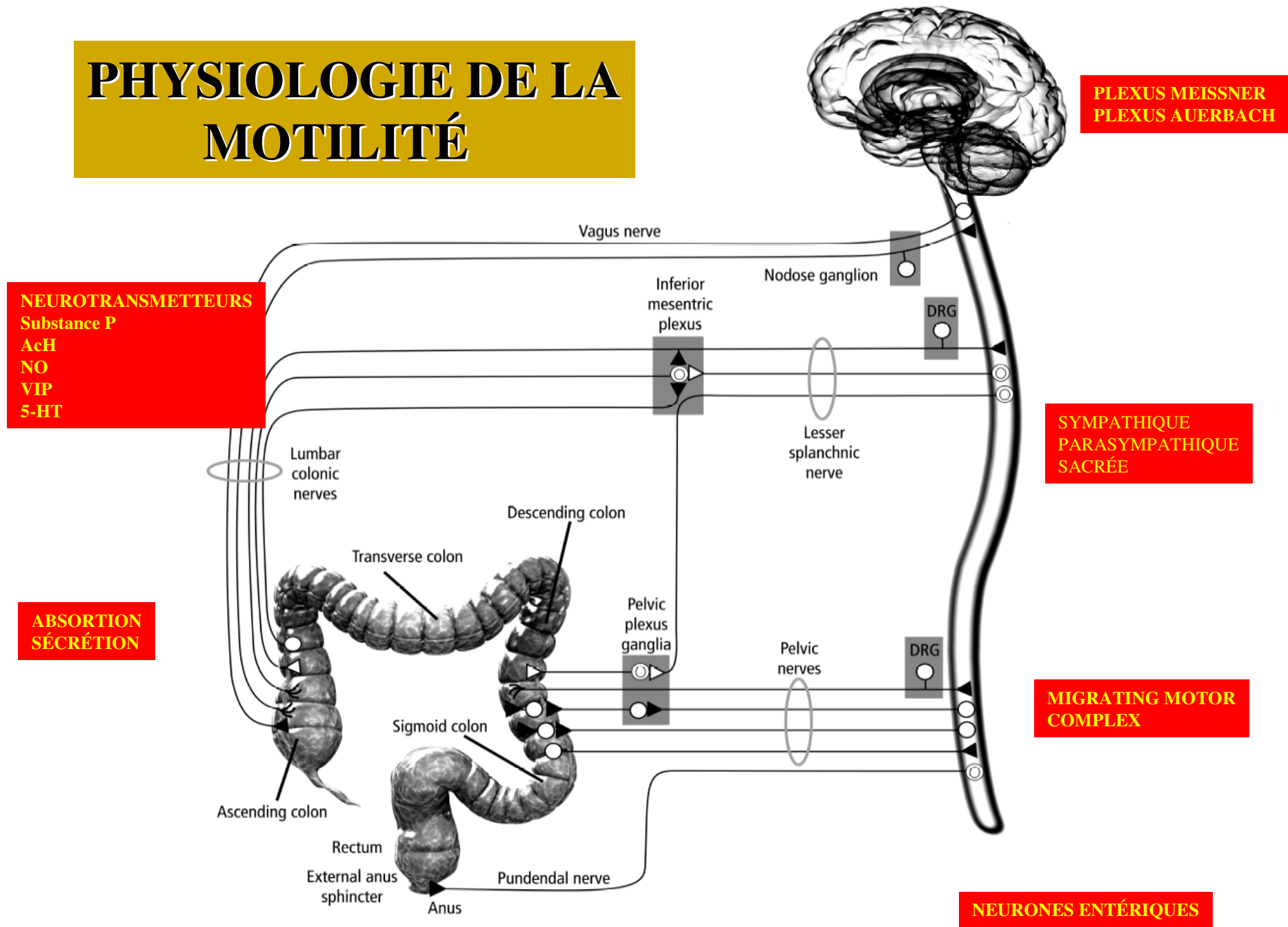


FIG. 1. Extrinsic innervation. Adapted from Cook and Brookes.<sup>6</sup>

# Structure du tractus gastro-intestinal

- **Système nerveux entérique** (plexus et autres neurones)
- **Plexus intramuraux**
  - **Plexus sous muqueux**
    - Contrôle sécrétion absorption locale
    - Contrôle la contraction musculaire de la sous-muqueuse
  - **Plexus myentérique**
    - Contrôle activité motrice intestinale
    - Certains neurones sont inhibiteurs–VIP-- d'autres sont activateurs ACH



- Récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  muscle lisse de l'intestin
  - plexus myenterique ( $\mu, \kappa, \delta$ )
  - plexus sous muqueux ( $\mu, \delta$ )

# 65%-85% des patients atteints d'un cancer incurable au stade avancé présentent des douleurs importantes

Cleeland CS et al.

Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer.

N Engl J Med 1994;330(9):592-596

Coyle N et al.

Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last 4 weeks of life.

J Pain Symptom Manage 1990;5(%):83-93

Grond S et al.

Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain Clinic.

J Pain Symptom Manage 1994;(6):372-382

Simmonds MA.

Pharmacotherapeutic management of cancer pain: current practice.

Semin Oncol 1997;24(5 Suppl.16):S161-S166



# La douleur et son traitement peuvent causer d'autres symptômes:

- Anorexie et Nausées
- Fatigue
- Dyspnée
- Altération fonction cognitive
- Constipation

Cleeland CS et al.  
Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer.  
N Engl J Med 1994;330(9):592-596s



# 80% des patients recevant des soins palliatifs reçoivent des opioïdes

Herndon CM.  
Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care.  
Pharmacotherapy 2002;22(2):240-250



# EFFETS INDÉSIRABLES DES OPIOIDES

Nausées: 15 %-30 %

Sédation: 20 %-60 %

Constipation: 20 %-80 %

Cherny N et al.

Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report.

J Clin Oncol 2001;19(9):52-54

Choi, YS et al.

Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation.

J Pain Sympto Manage 2002;24:71-90T et al.

Meser T et al

Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology.

Pain 2001;93:372-247-257

Kalso E et al.

Opioids in chronic non cancer-pain: systematic review of efficacy and safety.

Pain 2004;112:372-380

Sykes NP.

The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients.

Palliat Med 1998 12:375-382



**32%-87% des patients en SP souffrent  
de constipation**

**L'hospitalisation augmente le phéno-  
mène de constipation**

**50% des patients qui arrivent en SP  
souffrent déjà de constipation**

Potter J et al.  
Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns.  
Palliat Med 2003;17:310-314

Curtis EB et al.  
Common symptoms in patients with advanced;7:25-29

Sykes NP.  
The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. Fallon M et al.  
ABC of palliative care. Constipation and diarrhoea.  
BMJ 1997;315:1293-1296

Palliat Med 1998;12:375-382

Fallon M et al.  
ABC of palliative care. Constipation and diarrhoea.  
BMJ 1997;315:1293-1296



**SIDA:34-35%**

**MCAS:38-42%**

**MPOC:27-44%**

**IR:29-70%**

Solano JP et al.

A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease.  
J Pain Symptom Manage 2006;31:58-68



# CONSÉQUENCES DE LA CONSTIPATION

- Anorexie
- Nausées et vomissements
- Dyspepsie, Ballonnements
- Douleur abdominale et rectale
- Fissures anales, hémorroïdes, déchirures
- Fécalome
- Rétention urinaire
- Obstruction intestinale
- Perforation intestinale



# CONSÉQUENCES DE LA CONSTIPATION

- Confusion
- Détresse et anxiété
- Diminution de la QoL
- Diminution de la socialisation



# Certains patients préfèrent endurer la douleur causée par la maladie plutôt que la constipation due aux opioïdes.

Choi YS et al.

Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation.

J Pain Symptom Manage 2002;24:71-90

Dunlop GM.

A study of the relative frequency and importance of gastrointestinal symptoms and weakness in patients with far advanced cancer.

Paliat Med 1989;63:37-43

Holmes S.

Use of a modified symptom distress scale in assessment of the cancer patient.

Int J Nurs Stud 1989;26:69-79

Jadad AR et al.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary.

Contron Clin Trials 1996;17:1-12



# COÛT DE LA CONSTIPATION

**Coût des laxatifs: 43,000,000 pounds**

**Coût des suppositoires et des lavements**

**\$2253 US an / patient**

**80% des infirmières prennent au moins 1/2 journée par sem. pour gérer problème de constipation (55-120 min / semaine)**

**Temps médical: 20-70 min / semaine**

**5.5% des appels en urgence concerne problématique de constipation**

Petticrew M et al.  
Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly.  
Health Technol Assess 1997;1:i-1v,1-52

Poulton B et al.  
The cost of constipation.  
Prim Health Care 1999;9:17-22

Frank I et al.  
Time and economic cost of constipation care in nursing homes.  
J Am Med Dir Assoc 2002;3:215-223



# OPIACÉS ET MOTILITÉ INTESTINALE

- Effet des opioïdes sur les récepteurs  $\mu$
- Ralentissement de la motilité G-I
- Ralentissement du transit intestinal
- $\uparrow$  tonus sphincter anal et valve iléo-caecale
- $\downarrow$  des sécrétions intestinales
- Absorption  $\uparrow$  des électrolytes et de l'eau
- Perturbation mécanismes de défécation



# OPIOID BOWEL SYNDROME

- Plénitude épigastrique
- Nausées et vomissements
- Hoquet
- Constipation
- Diarrhée par overflow
- Confusion
- Delirium

Davis MP

The opioid bowel syndrome: A review of pathophysiology and treatment.

J Opioid Manag 2005;3 p.153-161



# FACTEURS DE RISQUE DE CONSTIPATION CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DES SOINS PALLIATIFS

Sykes N.  
Constipation and diarrhea.  
Oxford Textbook of Palliative Medicine.  
2005;3:483-496

Sykes NP.  
The pathogenesis of constipation.  
J Support Oncol 2006;4:213-218



# AGENTS PHARMACOLOGIQUES

- Opiacés
- Antiacides
- Anticonvulsivants
- Antiémétiques
- Antihypertenseurs
- Anti-parkinsoniens
- Anticholinergiques
- Antidépresseurs
- Antitussifs
- Antidiarrhéiques
- Chimiothérapie
- Diurétiques
- Sulfate ferreux
- Neuroleptiques



# TROUBLES MÉTABOLIQUES

- Déshydratation
- Hypercalcémie
- Hypokaliémie
- Urémie
- Diabète
- Hypothyroïdie
- Syndrome paranéoplasiques
  - (Thymome, SCLC avec anti-Hu + )
  - (Peptide YY, somatostatine, Il-1B, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8)

# TROUBLES NEUROLOGIQUES

- Tumeurs cérébrales
- Lésions aux cellules entériques
- Atteinte du SN intrinsèque et extrinsèque
- Métastases vertébrales
- Trauma de la moëlle épinière
- Infiltration sacrée
- Syndrome de queue de cheval
- Dysautonomie 50 %-63 %



# ANOMALIES STRUCTURELLES

- Tumeur intestinale
- Tumeur pelvienne
- Irradiation et fibrose
- Conditions anorectales douloureuses



# DÉSORDRES FONCTIONNELS

## Diète

Diminution de l'appétit

Peu d'ingestas

Diète pauvre en fibres

Mauvaise hydratation

## Environnement

Manque d'intimité

Manque d'accessibilité et de confort

Impossibilité de faire les transferts

## Divers

Age

Dépression

Inactivité

Sédation

Diminution mobilité



## ÂGE AVANCÉ :

- ↓ neurones entériques (37%)
- Vacuolisation des ganglions entériques
- perturbation  $\text{Ca}^{+2}$  -muscle lisse entérique
- ↓ sensibilité rectale
- ↓ besoin de déféquer (sensibilité)
- + de constipation !!!! Consommation de  
+++ de laxatifs



**Nécessité d'avoir check-list ???**

**Nécessité d'avoir des échelles  
d'évaluation ???**

**Bristol Stool Form Scale**

**Constipation Assessment Scale**

**Constipation Visual Analogue Scale**

**Eton Scale Risk Assessment for Constipation**



# IMPORTANCE des Soins Infirmiers

**Rôle primordial  
Anticipation et évaluation.....**



# IMPORTANTCE des Soins Infirmiers

- **Évaluer quantité et qualité des selles**
- **Évaluer temps de défécation**
- **Diarrhée ou diarrhée par overflow**
- **Continence ou incontinence**
- **Efficacité des laxatifs ou non**
- **Thérapie complémentaire**
- **Diète et ingestas liquidiens**
- **Intimité et confort**





**Manque de conscientisation tant  
au niveau des médecins que du  
nursing en regard du phénomène  
de la prévalence, des causes et  
de l'impact de la constipation  
chez les patients en soins palliatifs**

Larkin PJ et al.

The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations.

Palliative Medicine 2008;22:796-807

# PRÉVENTION DE LA CONSTIPATION



- Favoriser l'intimité et le confort
- Stimuler hydratation
- Stimuler prise de fibres
- Favoriser l'activité physique
- Surveiller Rx qui puissent constiper
- Massage intestinal !!!
- Technique de défécation !!!



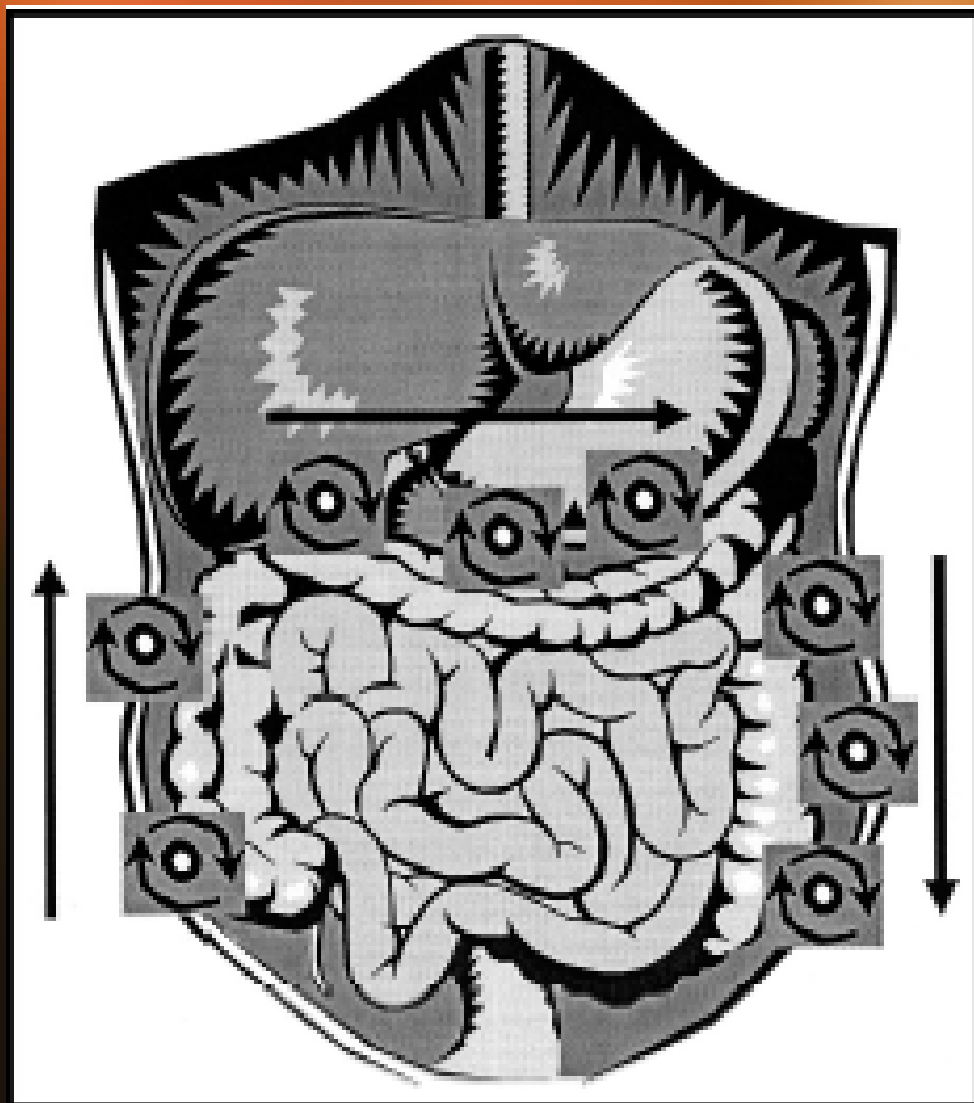
# **LIQUIDE / FIBRES / EXERCICES**

**Une augmentation de 50% du # de défécations impliquerait une augmentation de 450% en fibre....**

**Le patient devrait boire un minimum de 2 litres de liquide par jour....**

**Rien ne prouve que l'activité physique favorise une augmentation du # de défécations**





## MASSAGE DU COLON





# TECHNIQUES DE DÉFÉCATION



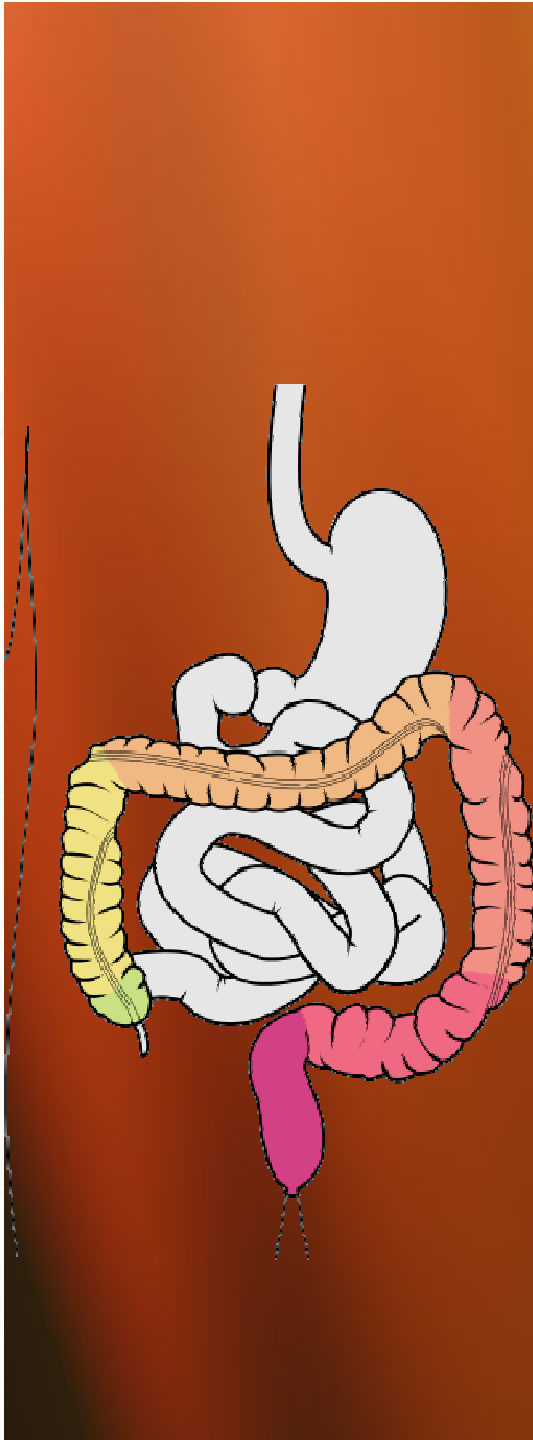
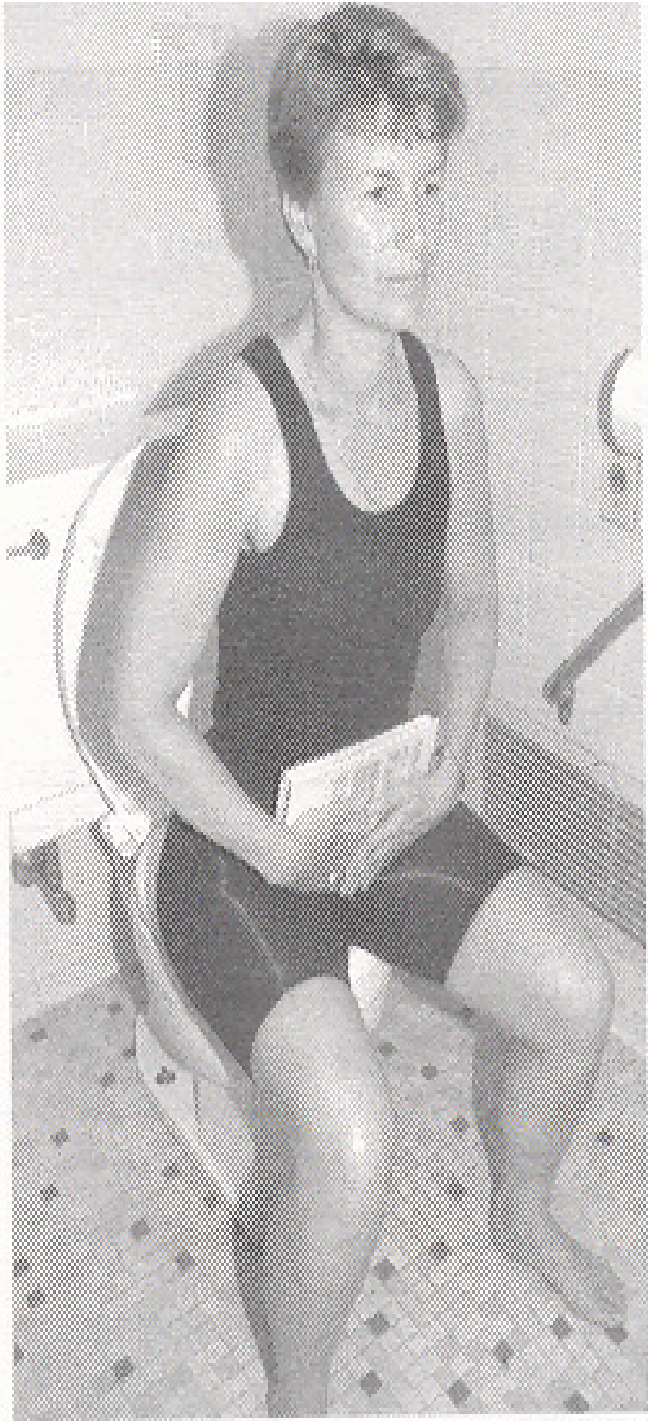
Proper sitting position

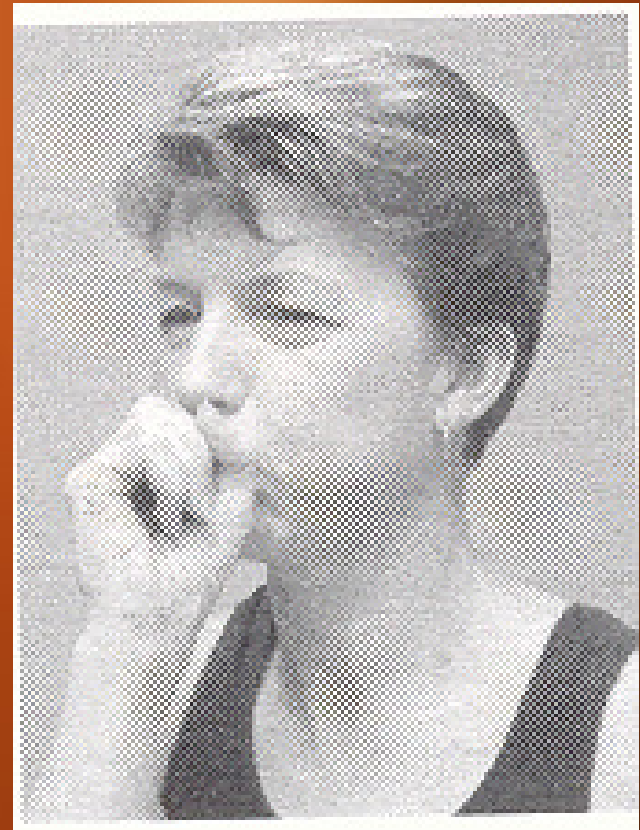


Incorrect – slumped forward, rounded back



Incorrect – hips are more than 90°



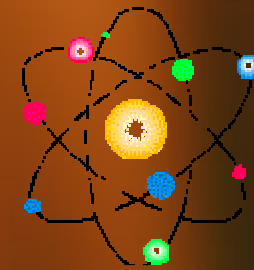
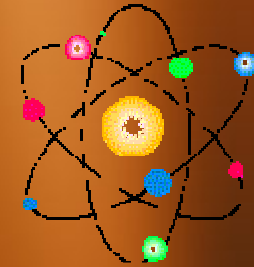








**De façon systématique, tout patient sous opioïdes devrait recevoir un émollient avec un laxatif stimulant/osmotique**



# TRAITEMENT



# QUELQUES CONSTATATIONS

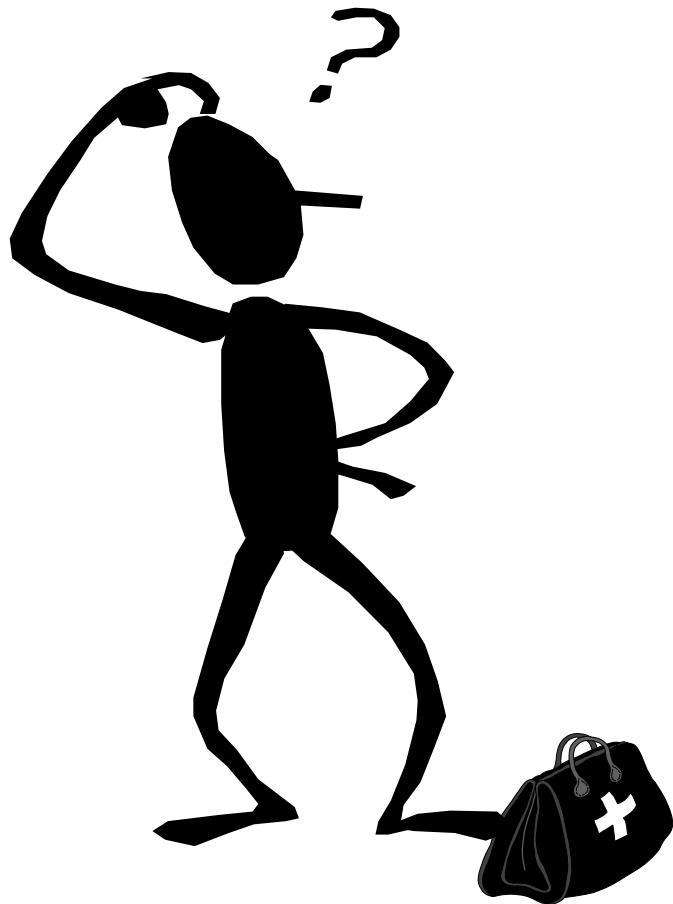
- **Toute la difficulté de définir la constipation chez le patient de SP** 
- **Quel laxatif utiliser ???** 
- **Étude comparative !!!**
- **Observance des patients :**  
Ils prennent plusieurs Rx; ils ont de la difficulté à s'hydrater 
- **On ajoute souvent des effets secondaires** 
- **Sous-utilisation, mauvais dosage laxatifs....**



**89% des patients constipés,  
hospitalisés en Soins palliatifs,  
ont un traitement inadéquat de  
leur problème de constipation**



# LES LAXATIFS CONVENTIONNELS



8-

**PURGATIF  
IDÉAL**

pour  
Enfants  
et pour  
Adultes.

Goût exquis

Effet doux  
et certain

Etes-vous  
constipé ?

A black and white illustration of a man in a suit and hat looking down at a woman in a dark dress and hat who is holding a small object. Dashed lines connect the text 'Goût exquis' and 'Effet doux et certain' to the man's face and the woman's hand respectively. A small decorative flourish is located below the text 'Effet doux et certain'.

*Prenez un Bonbon-LAXIN*

La boîte de 20 bonbons fr. 1.50 dans toutes  
les pharmacies

Gros: PHARMAKON, G.m.b.H, Berlin

Succursale : 12, Rue Marie-Thérèse, Bruxelles

## ● Les agents de masse

( Psyllium, Méthylcellulose, Inuline, Gomme de guar)

## ● Les émoullients (Docusate sodique, calcique)

## ● Les agents osmotiques

(Lactulose, Sorbitol, Colyte..)

## ● Les agents stimulants (Sénés, Bisacodyl)

## ● Les laxatifs salins

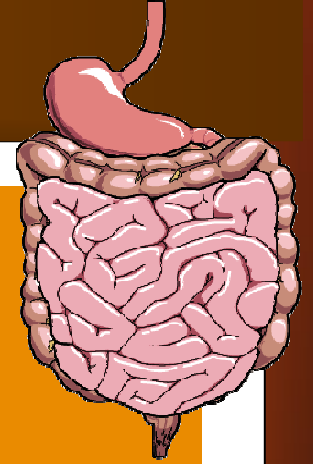
(Lait de Mg, Fleet-Phospho-Soda)

## ● Les laxatifs lubrifiants

(Glycérine, Huile minérale)



# Les laxatifs traditionnels



## Agents de masse:

(psyllium, méthylcellulose, inuline, gomme de guar)

- **miment physiologie d'évacuation N**
- **1<sup>ere</sup> ligne constipation légère, transitoire, pas si 2<sup>nd</sup> opioïdes**
- **prennent ad 72 h pour agir**
- **site d'action : petit intestin et colon**
- **↑ gaz et ballonnements**
- **interaction avec Rx : espacer prise**
- **réaction allergique**
- **non absorbés**

# AGENTS DE MASSE

**Nécessitent un grand apport liquidien**  
**Accroissent le risque d'obstruction**  
**intestinale et de fécalome**  
**Ne conviennent pas aux soins de fin**  
**de vie**

Herndon CM.

Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care.

Pharmacotherapy 2002;22(2):240-250



# Les laxatifs traditionnels

## Agents Émoullients

Docusate sodique (Colace®) ou docusate calcique (Surfak®)  
400-1 600 mg/jour – doses divisées

- Léger stimulant petit et gros intestin ( $\geq 400$  mg/J);
- permet d'éviter les efforts de poussée;
- 1<sup>ère</sup> ligne de Tx en association avec stimulant;
- délai d'action: 1-5 jours;
- peut  $\uparrow$  absorption huile minérale et toxicité.



# Les laxatifs traditionnels

## Agents osmotiques

### 1. Lactulose et sorbitol – 15-45 ml die-qid

- Petit intestin et colon (ne sont pas absorbés);
- ↑ Pression osmotique dans la lumière de l'intestin
- hydrolyse par bactéries intestinales ↓ pH – active péristaltisme;
- délai: 24-48 h-rapide ↑ dose (pos);15-60 min (IR);
- sorbitol moins cher que lactulose;
- distension, ballonnements, coliques;
- goût sucré → nausées;
- 2<sup>ème</sup> ligne de Tx après stimulants/émollients



# Les laxatifs traditionnels

## Agents osmotiques (isoosmotique)

2. **Polyéthylène glycol** (Golyte®, PegLyte®, Lyteprep®) –  
240-480 ml die-bid      LAX-A-DAY (17 G/die)

- action sur petit intestin et colon;
- délai: 1-4 h (lavement) ~ 48h (dose constipation);
- préféré aux agents 2<sup>ième</sup> ligne si IC ou IR;
- goût salé;
- mieux toléré que lactulose;
- interaction possible avec autres Rx  
(prendre autres Rx 1h avant);
- Rx d'exception RAMQ (liée à condition médicale)

# Les laxatifs traditionnels

## Agents stimulants (1<sup>er</sup> choix)

1. **Sénés** (Senokot®) – 1-2 co. die – 4 co. tid
2. **Bisacodyl** (Dulcolax®) - 1-2 co. die – 4 co. bid

- **stimulent colon transverse et descendant;**
- **agissent en 6-12h (per os); 15- 60 min (IR);**
- **action directe sur le plexus myentérique;**
- **emploi long terme séné associé avec « *melanosis coli* », colon cathartique, coloration urine (rouge-brun, jaune-brun ou noir),**
- **bisacodyl: malabsorption, hypocalcémie, acidose/alcalose métabolique**

# LES LAXATIFS STIMULANTS

**Pierre angulaire du traitement de la constipation due aux opioïdes**

**Ne pas donner si obstruction intestinale**



# Les laxatifs traditionnels

## Les agents salins

1. **Sels de magnésium** (Lait de magnésie<sup>®</sup>)- 30-60ml die-bid
2. **Sels de phosphate de sodium**(Fleet<sup>®</sup>, Fleet Phospho-Soda<sup>®</sup>)

- Petit et gros intestin ou sur colon (voie IR);
- délai 1-6h (per os); 2-5 min (phosphate IR);
- contre-indiqué si IR ou IC  
(ad 7-20 % ions Mg peuvent être absorbés);
- Interaction avec Fer et quinolones;
- à long terme déshydratation possible;
- Rx de 3<sup>ième</sup> ligne ???

# Les laxatifs traditionnels

## Agents lubrifiants

1. **Glycérine** (osmotique) (suppositoire)- prn
2. **Huile minérale** – 15-45 ml/j

- **Lubrifie les selles;**
- **Action sur petit et gros intestin ou sur colon** (suppositoire); **vidange ampoule rectale** (glycérine);
- **début d'action: 6-8h (per os); 5-15 min (IR);**
- **risque d'aspiration (per os), malabsorption vitamines, interaction avec docusate, écoulement anal, prurit anal.**



# SUPPOSITOIRES

● Glycérine

● Bisacodyl

● C02

(tartrate de  $K^+$ ,  $NaHCO_3^-$ )

# LAVEMENTS

- Lavement de Lactulose
- Lavement Fleet
- Lavement de Mucomyst
- Lavement dynamite
- Lavement savonneux
- ...



# QUELQUES CONSTATATIONS

## Variations inter-individuelles

Quant à la susceptibilité d'être constipé

Quant aux dosages de laxatifs à utiliser

Il n'y a pas de corrélation entre la  
dose de morphine donnée, le degré  
de constipation et la quantité de  
laxatifs à utiliser



**LA SOLUTION N'EST PAS  
DE DIMINUER LA DOSE  
DES OPIOIDES....**



**LA DOSE QUI CONSTIPE  
EST 4 x MOINDRE QUE  
CELLE QUI SOULAGE ....**

# Les agents par voie transdermique causeraient possiblement moins de constipation

Radbruch L et al.  
Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine.  
Pall Med 2000;14:111-119



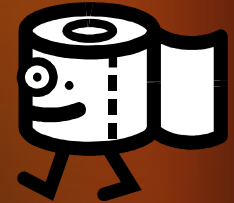
# LES ANTAGONISTES PÉRIPHÉRIQUES DES OPIACÉS



# LE NALOXONE (NARCAN<sup>®</sup>)

## ● Caractéristiques

- antagoniste des opiacés
- absorption ~ 1-3% : 1<sup>er</sup> passage hépatique



## ● Posologie

- posologie de départ: 1-2 mg bid-tid
- augmentation ~ aux 2 jours (dose doublée)
- posologie moyenne efficace: 2-4 mg bid-qid
- variation posologique (2 à 18 mg/jour)
- petites études pilotes ou RCTs (efficacité)

# LE NALOXONE (NARCAN®)



## ● Attention:

avec majoration des doses ↑ passage au SNC ↑  
risque antagonisme effets analgésiques –  
symptômes de retrait

## ● Problèmes majeurs :

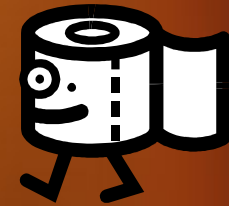
coût prohibitif; non remboursé par RAMQ

Sykes NP.

An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer.

Palliat Med 1996;10:134-144

## LE NALTREXONE (Revia®)

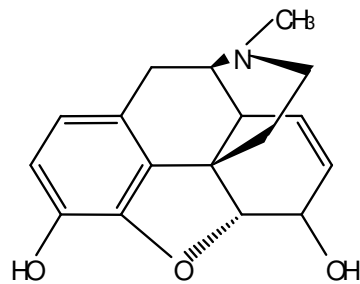


- **Bonne absorption: 1<sup>er</sup> passage hépatique (5-40%)**
- **Usage autorisé pour dépendance alcool**
- **Préparation magistrale 1mg/ml**
- **Dose de départ: 0,25-0,5mg/jour PO 1-2 prises**
- **Dose moyenne: 1 mg PO bid**
- **Idem naloxone pour surveillance: si symptômes de sevrage administrer une entredose opiacée.**

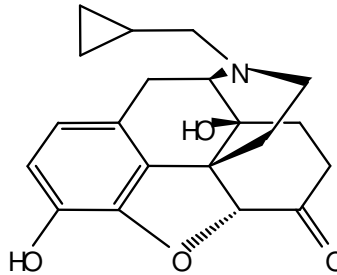
# MÉTHYLNALTREXONE



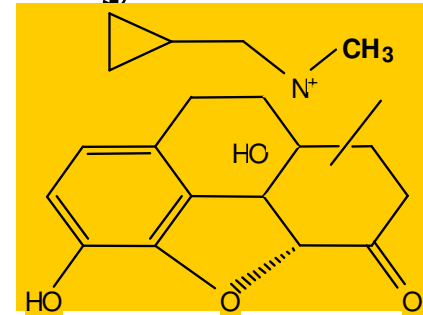
## Morphine



## Naltrexone



## Méthylnaltrexone



▪ *Agoniste central et périphérique*

▪ *Antagoniste central et périphérique*

▪ *Antagoniste périphérique sélectif*

**LA MÉTHYLNALTREXONE (RELISTOR®)**

# LA MÉTHYLNALTREXONE (RELISTOR®)

## Récepteurs opiacés

- Méthylnaltrexone: antagoniste périphérique sélectif des récepteurs  $\mu$ -opioïdes
- *In vitro*: méthylnaltrexone possède moins de puissance sur les récepteurs  $\kappa$ -opioïdes et n'a pas d'affinité pour les récepteurs  $\delta$ -opioïdes.



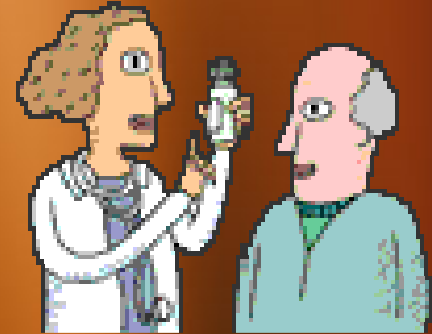
# LA MÉTHYLNALTREXONE (RELISTOR®)

- Méthylation naltrexone: molécule plus polaire;
- Réduction de la liposolubilité: ↓ passage SNC;
- Antagonisme effets périphériques constipation par opiacés;
- Pas d'interférence effets analgésiques centraux;
- Pas de précipitation de symptômes de sevrage.



# DOSES RECOMMANDÉES

- 8 mg (poids: 38-61 kg)
- 12 mg (poids: 62-114 kg)
- Poids hors norme: 0,15 mg / kg
- Habituellement SC q 2 jours
- Si inefficace après 4 doses: d/c Tx



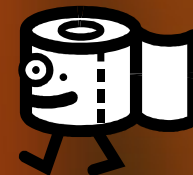
**La dose doit être injectée sous-cutanée dans le haut du bras, l'abdomen ou la cuisse.**



**Attention à hypoTAorthostatique**

**Évacuation possible**

**30 min. post dose donc....**



# MÉTHYLNALTREXONE

## ÉTUDES CLINIQUES



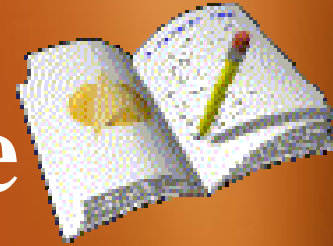
**22 patients sous Méthadone**  
**0,10 mg/kg**  
**Défécation immédiate chez tous**  
**les patients**  
**Pas de symptômes de retrait**



Yuan CS et al.  
Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized control trial.  
JAMA 2000;283:300:118-123



● **< OU = 5 mg: efficace**



● **50% des patients ont répondu**

● **Défécation moins de 4 h post dose**

● **Pas de réduction de l'analgésie**

● **Pas de syndrome de retrait**

Portenoy RK et al.

Subcutaneous Methylnaltresone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: A double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study.

Journal of pain and symptom Management 2008;35(5):458-468



**0,15 mg/kg – 0,30 mg/kg – Placebo**

**62% des patients sous MNTX 0,15 mg/kg s.c. avaient évacué leurs selles moins de 4 h post dose vs 14% pour le placebo**

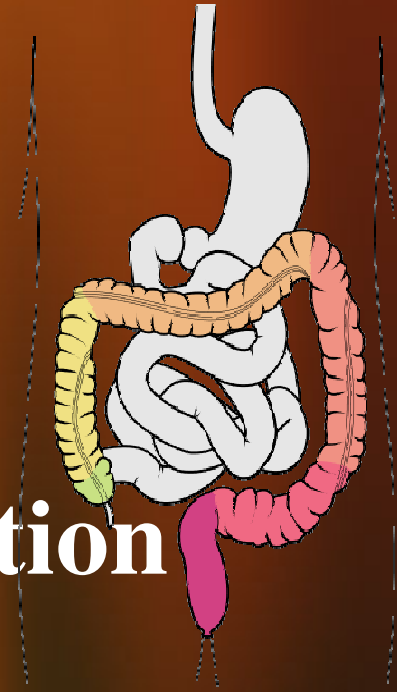
Relistor (bromure de méthylaltesone). Monographie de produit Wyeth Canada. Mars 2008



# MÉYHYLNALTREXONE: # 302

## Objectifs:

- Efficacité et innocuité méthyl-naltrexone vs placebo constipation 2<sup>nd</sup> opiacés; pts. phase avancée d'une maladie
- Phase ouverte: données additionnelles



# MÉYHYLNALTREXONE: # 302

133 patients 

MNTX 0,15 mg/kg vs placebo

Q 2 jours pendant 2 semaines

Étude de prolongation sur 3 mois

(89 patients patients)

100 mg morphine po

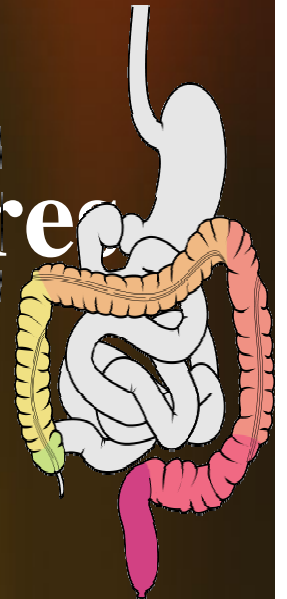
Thonas J et al.  
Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness.  
N Engl J Med 2008;358:2332-2343



# MÉYHYLNALTREXONE: # 302

**La défécation dans les 4 heures  
suivant l'administration de la  
première dose du médicament**

**La défécation dans les 4 heures  
suivant au moins 2 des 4 première  
doses du médicament**



# MÉYHYLNALTREXONE: # 302

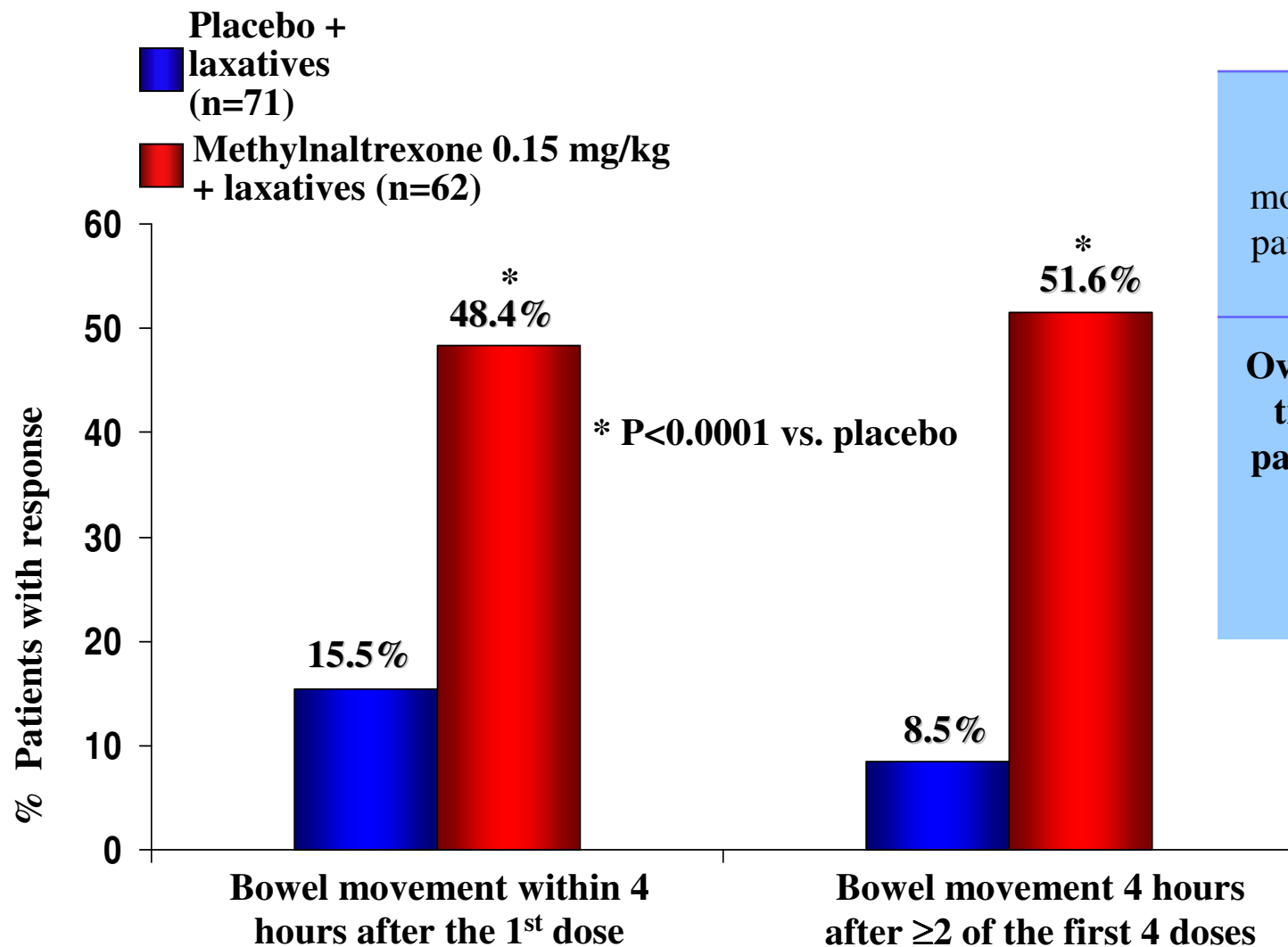
**48% vs 16%** des patients ont évacué leurs selles moins de 4 heures après la première dose du MNTX

(50% défécation en 30 min. La majorité défécation en 1 h)

**52% vs 8%** des patients sous MNTX ont évacué leurs selles sans l'aide de laxatifs moins de 4 heures après au moins 2 des 4 premières doses



# LA MÉTHYLNALTREXONE : étude 302



Methylnaltrexone induced a bowel movement in 48.4% of patients within 4 hours of first dose

Over the first week of treatment, 51.6% of patients responded to at least half of the treatment doses received

# MÉYHYLNALTREXONE: # 302

Les résultats de l'étude de prolongation ont démontré que les taux de réponse observés pendant le traitement à double insu par MNTX ont été maintenus pendant la période de trois mois.



# EFFETS SECONDAIRES

- Douleurs abdominales: 17% vs 13%
- Flatulence: 13% vs 7%
- Nausée: 11% vs 7%
- Vomissement: 13% vs 13%
- Progression tumeur: 11% vs 13%
- Abandon: 6% vs 7%
- Intensité: légère à modérée





**AUCUNE ÉVIDENCE DE RETRAIT**

**AUCUN CHANGEMENT AU NIVEAU  
DE LA DOULEUR**



**Aucune relation significative entre les doses d'opioïdes de base et la réponse à la Méthylaltréxone**



# MÉTHYLNALTREXONE

A sa place dans l'arsenal thérapeutique

Coût élevé: \$54.76 / dose

\$325.00 / 7 doses

Pas d'étude de pharmacoeconomie de faite

Non remboursé par la RAMQ



**POUR LE TRAITEMENT DE  
LA CONSTIPATION CAUSÉE  
PAR LES OPIOÏDES CHEZ  
LES PATIENTS ATTEINTS  
D'UNE MALADIE AVANCÉE  
ET RECEVANT DES SOINS  
PALLIATIFS**



# **ALGORITHME PROPOSÉ**

## **MONITORAGE**

**Vérifier satisfaction du patient: checklist ?**  
**Amélioration / détérioration des HI**  
**Surveiller les facteurs de risques**  
**Prévoir l'effet constipant de certains Rx**

# ALGORITHME PROPOSÉ

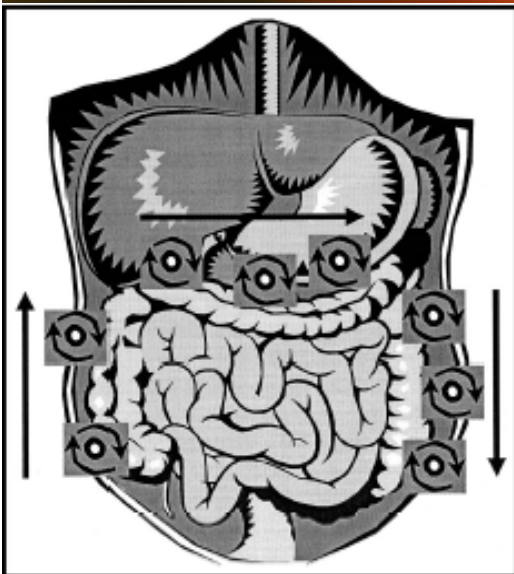
## ÉDUCATION DU PATIENT

Travailler sur ses habitudes de vie  
tout en respectant ses limites

FAVORISE EFFICACITÉ  
DES LAXATIFS

Essayer d'augmenter ingestats liquidiens  
L'encourager à se mobiliser  
Respecter son intimité et adapter ses  
besoins pour déféquer

# ALGORITHME PROPOSÉ



# PRESCRIPTION

IL FAUT SAVOIR PRÉVENIR  
LA CONSTIPATION INDUITE PAR  
LES OPIOIDES...

PRÉVOIR UTILISATION ÉMOLLIENT ET  
LAXATIF STIMULANT/OSMOTIQUE

**L'émollient minimise les coliques induites par le laxatif stimulant**

# ALGORITHME PROPOSÉ

## TRAITEMENT

**Le patient se plaint de constipation**

**Il présente moins de 3 selles par semaine**

# Options de Tx de la Constipation en Soins Palliatifs:

Laxatifs par voie orale

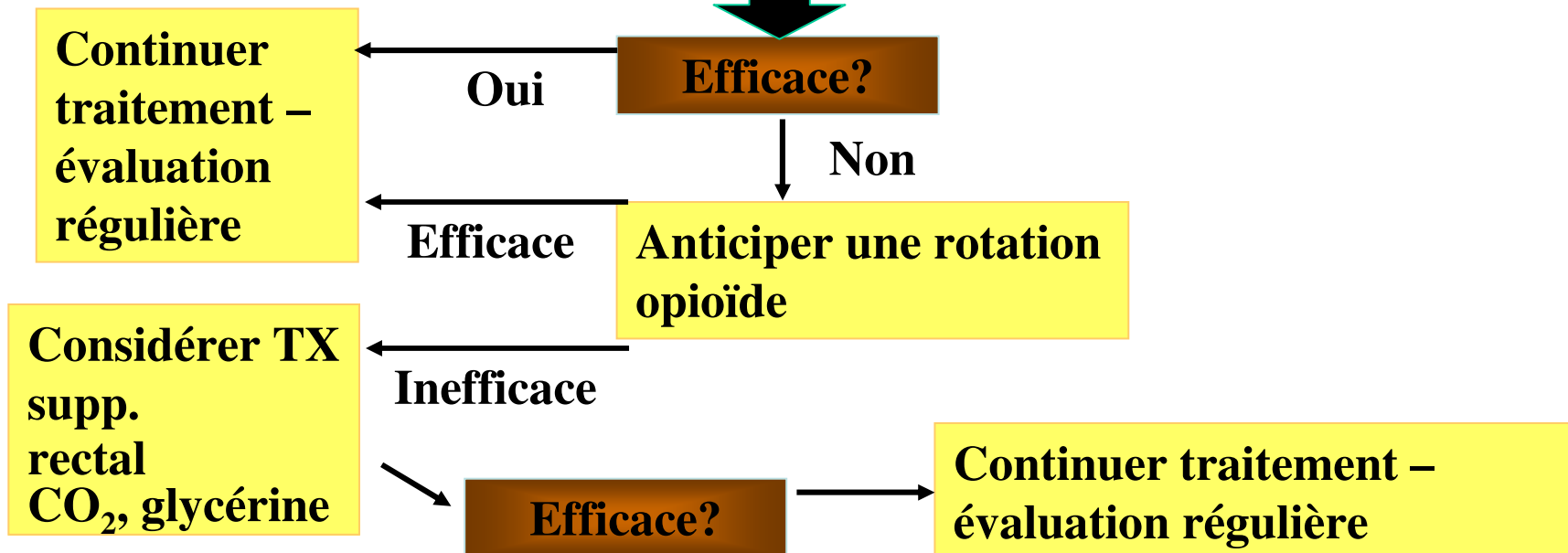
Laxatif seul ou en combinaison:

Osmotique

Stimulant

Émollient

Choisir en fonction des symptômes spécifiques de ce qui est acceptable et de la tolérance individuelle





**Inefficace/contre-indication?**

**Méthylaltréxone**

**S/C**



**Suppositoires**

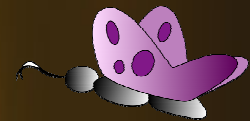


**Lavements**



**Evacuation manuelle  
rarement requise**

**rectale**



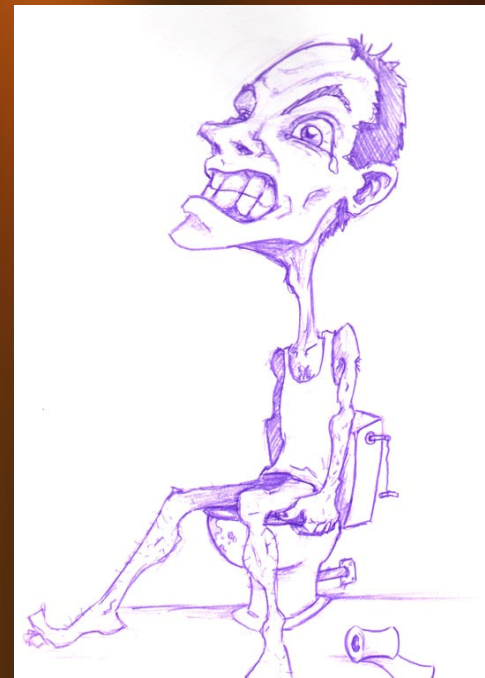
# NOUVELLES MOLÉCULES

## Naloxone longue action:

- **Combinaison avec oxycodone**
- **Proportion 2:1 (oxycodone:naloxone)**
- **Oxycodone:naltrexone (ug/die)**
- **En études en Europe**

## Lubiprostone:

- **agoniste canaux Cl<sup>-</sup> type 2**





**Rémi, 49 ans,**

**Administration Méthylaltréxone  
12 mg SC die pour 3 jours.**

**Efficace +++ après la 3<sup>ième</sup> dose**

**Dose de maintien aux 3 jours**







# Les antagonistes périphériques des opiacés

**Revue systématique 2007 (Becker G)**

**(transit, constipation, effets 2<sup>nd</sup>, analgésie, retrait)**

- **15 études (10 RCT's, 2 études phase 11-toxicité)**
  - **Méthylnaltrexone / Alvimopan**
  - **Rx bien tolérés (crampes, flatulence)**
  - **Efficacité du concept démontrée, mais besoin de plus de recherche**
  - **Bonne qualité et validité interne mais validité externe reste à démontrer**



# Les antagonistes des opiacés périphériques

## Revue systématique 2008 (McNicol E)

(transit, ileus, post-op, constipation, effets 2<sup>nd</sup>, analgésie, retrait)



**22 études (2 352 pts.- RCT's seulement):**

- **8 études (alvimopan), 6 (méthylnaltrexone), 7(naloxone), 1 (nalbuphine)**
- **MTNx, Alvimopan efficaces pour traiter constipation et diminuer temps de transit.**
- **Peu d'effets secondaires**
- **Évidence insuffisante: Naloxone et Nalbuphine**
- **Efficacité/innocuité/sécurité long terme inconnues**

# LA MÉTHYLNALTREXONE (RELISTOR®)

## INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- **Traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les patients atteints de maladie avancée quand la réponse aux laxatifs usuels n'est pas suffisante.**
- **Traitement d'appoint pour déclencher la défécation.**



# DOSES RECOMMANDÉES - POSOLOGIE

- 8 mg (poids:38-61 kg)
- 12 mg (poids 62-114 kg)
- Poids hors de ces valeurs dose: 0,15 mg/kg
- Administration: q 2 jours: ↑ intervalle selon les besoins cliniques;
- Un malade peut recevoir 2 doses consécutives séparées d'une période de 24 heures lorsqu'il n'y a pas de réponse le jour précédent;
- D/C après 4 doses si inefficace.



# Effets des opiacés sur motilité intestinale

- ↓ motilité gastro- intestinale et ralentissement du transit
- ↓ sécrétions gastriques ↑ absorption fluides
- ↓ contractions propulsives
- ↑ contractions non propulsives
- ↑ tonus sphincter anal et valve iléo-caecale
- effet SNC: inattention face aux stimuli N pour réflexe défécation



# LA MÉTHYLNALTREXONE (RELISTOR®)

## Place dans la thérapie

- patient nil per os;
- usage « prn » lorsque non réponse aux autres méthodes de Tx en rotation ou combinaison à doses optimales tolérées;
- possibilités épuisées ou contre-indiquées;

### Considérations:

- coût élevé vs autres laxatifs (\$54.76/dose, \$325/ 7doses) (toutefois pas d'étude de pharmacoeconomie);
- non remboursé par la RAMQ actuellement.



- Agit en périphérie directement pour contrer la constipation secondaire aux opiacés;
- Apporte un soulagement rapidement à l'intérieur d'une période de 4h (parfois 30min);
- Réduit le besoin de recourir aux lavements;
- Généralement bien tolérée:
  - effets indésirables intensité légère à modérée:
    - douleur abdominale, flatulence,
    - nausées, diarrhées, étourdissements.



# Options de Tx de la constipation en S.P. – Facteurs précipitants

## Traitement de la cause lorsque possible

### Maladie

- Métabolique
- HyperCa<sup>+2</sup>, hypoK<sup>+1</sup>
- Hypothyroïdie
- Intra-abdominale ou pelvienne
- Compression moëlle
- Syndrome queue de cheval
- Dépression

### Traitement

- Opioides
- Antiémétiques
- AntiAch
- Sels d'aluminium
- AINS
- Tricycliques

### Débilité

- Fatigue
- Accès salle de bain
- Apport nutritionnel et liquidien faible
- Inactivité
- Manque d'intimité

# Options de Tx de la constipation – Soins Palliatifs

**Laxatifs co-  
prescrits  
avec  
Opioides**

**Traiter cause précipitante si possible  
ex. Revoir Rx, traiter hypercalcémie...**

**Évaluation**



**Laxatifs**

**Alternance - combinaison dose à  
l'intérieur des limites tolérées**

**Orale**



**Suppositoires**

**Lavements**

**Rectale**

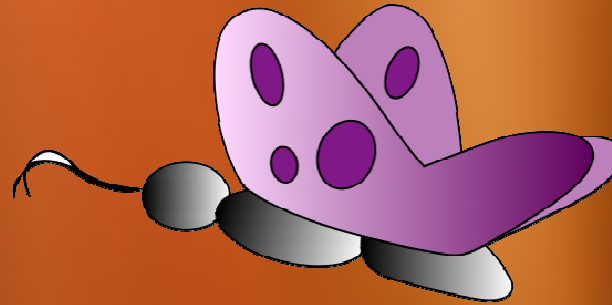


**Evacuation manuelle**

**Rarement Requisite**

**Anticiper  
une  
rotation  
opioïde**





Sykes NP  
The pathogenesis of constipation.  
Support Oncol 2006;4:213-218

Mumfrod SP.  
Can high fibre diets improve the bowel function in patients on radiotherapy ward ?  
In: Twycross RG, Lack, SA, (eds), Control of alimentary symptoms in far advanced cancer. Edinburg: Churchill Livingstone; 1986.p.183

Tuteja AK et al.  
Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects.  
Am J Gastroenterol 2005;100:124-129





Wlash TD.  
Prevention of opioid side effects.  
J Pain Symptom Manage 1990;5:362-367

Wlash TD et al.  
Symptom control in advanced cancer: important drugs and routes of administration.  
Semin Oncol2000;27:69-83

Crowther AG.  
Management of constipation in terminally ill patients  
J Int Med Res 1978;6:348-350

Maguire LC et al,  
Prevention of narcotic-induced constipation (letter).  
N Engl J Med 1981;305:1651

Sanders JF.  
Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients.  
J Am Geriatr Soc 1978;26:236-239







# ALVIMOPAN

Antagoniste sélectif des récepteurs  $\mu$   
200 X puissants au niveau des récep-  
teurs périphériques

Effet laxatif statistiquement significatif

Pas de sevrage de rapporté

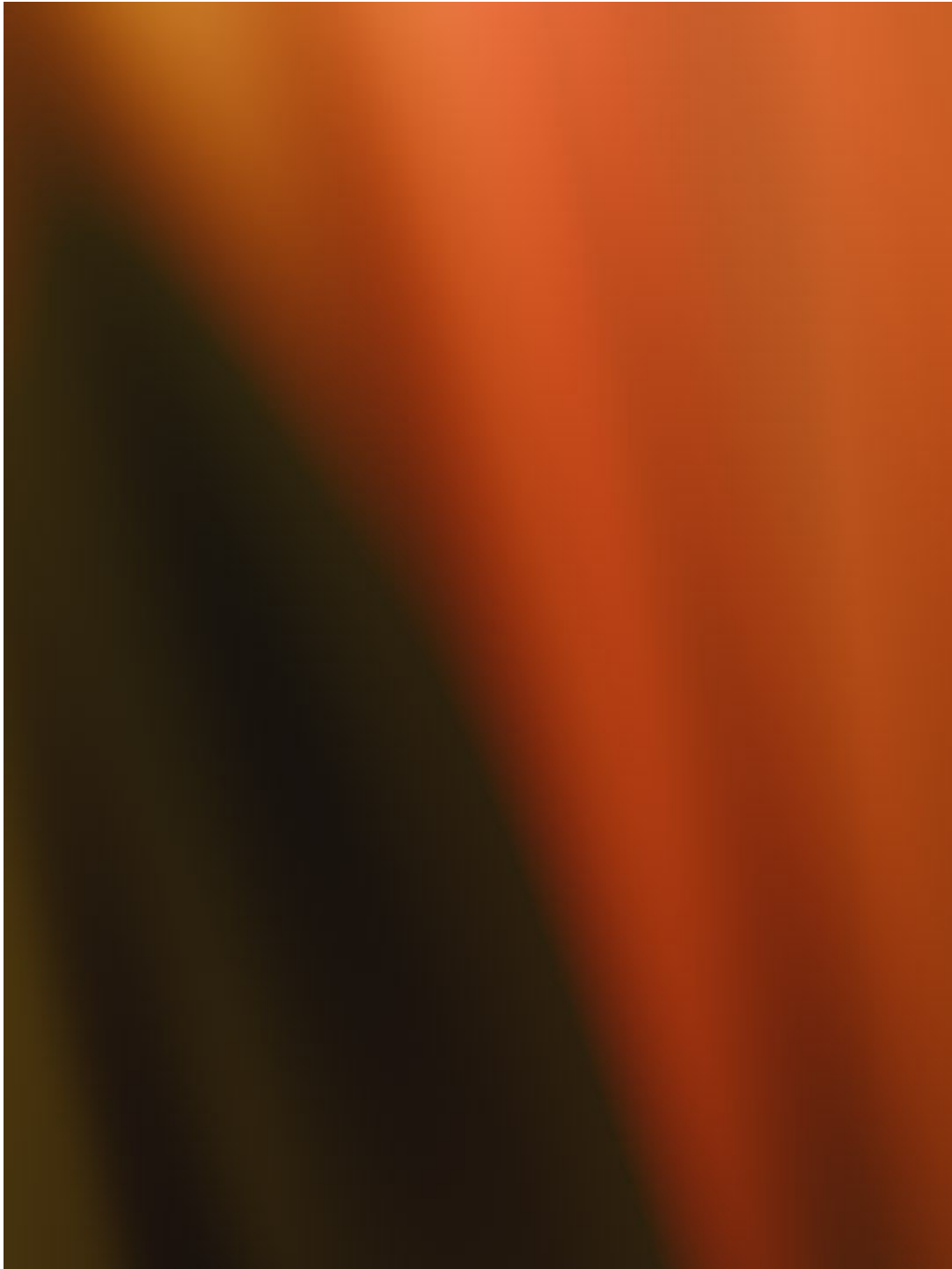
Disponible aux USA

Programme de développement  
suspendu re effets CV

Paulson DM et al.

Alvimopan: an oral, peripherally acting,  $\mu$ -opioid-receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction—a 21-day treatment-randomized clinical trial  
J Pain 2005;6:184-192





# Effets des opiacés sur motilité intestinale



- Récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  muscle lisse de l'intestin
  - plexus myentérique ( $\mu, \kappa, \delta$ )
  - plexus sous muqueux ( $\mu, \delta$ )
- Tolérance constipation < analgésie /autres effets
  - Hypothèse
    - existence de sous-types récepteurs  $\mu$
    - pas de régulation à la hausse de la p-glycoprotéine TGI vs cerveau

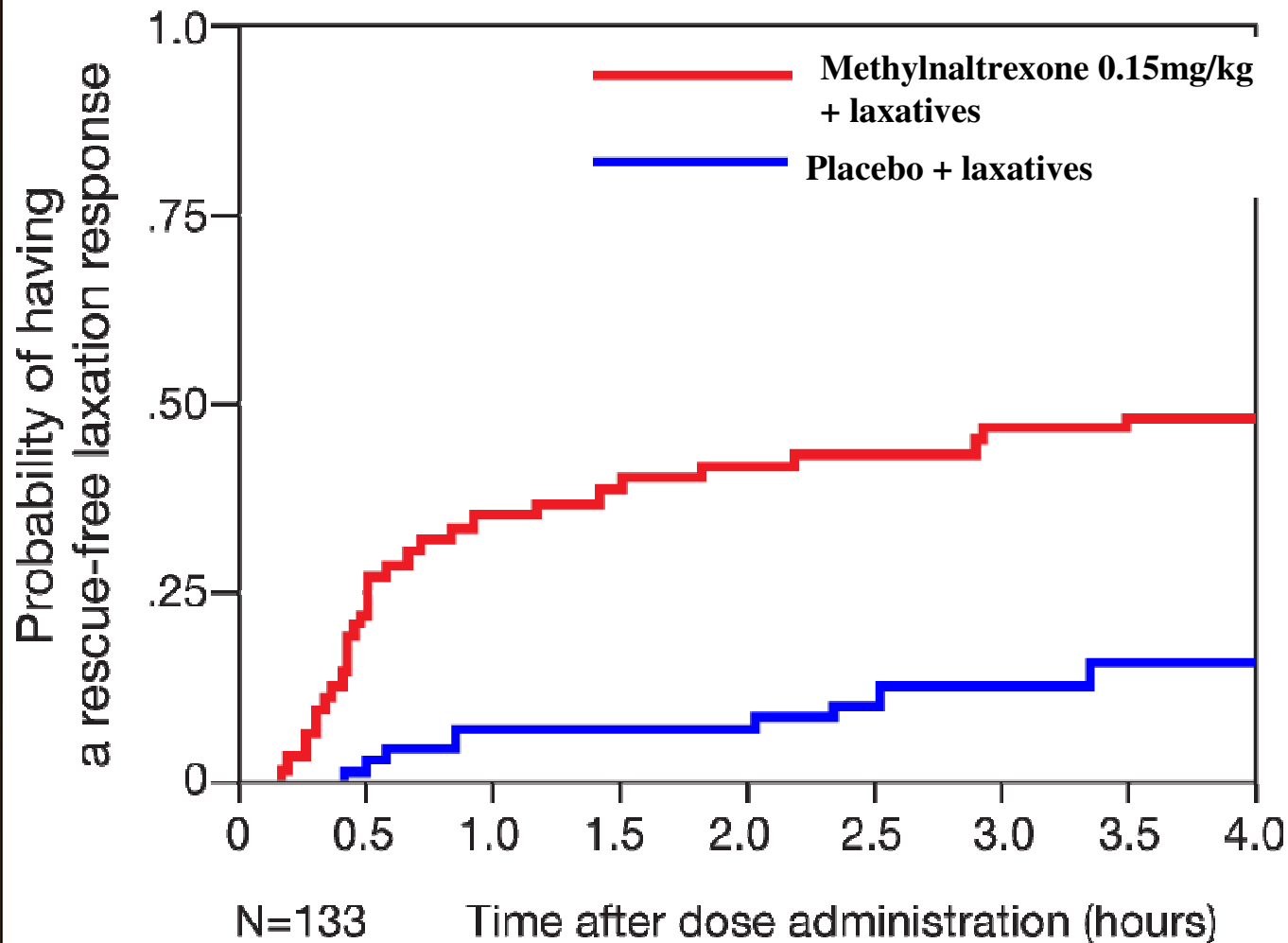
# LES LAXATIFS OSMOTIQUES

- Efficace pour soulager constipation induite par les opioïdes
- Facilitent l'apport hydrique dans l'intestin
- Ramollissent les selles
- Favorisent le péristaltisme
- Sorbitol et lactulose les plus sécuritaires si insuffisance rénale

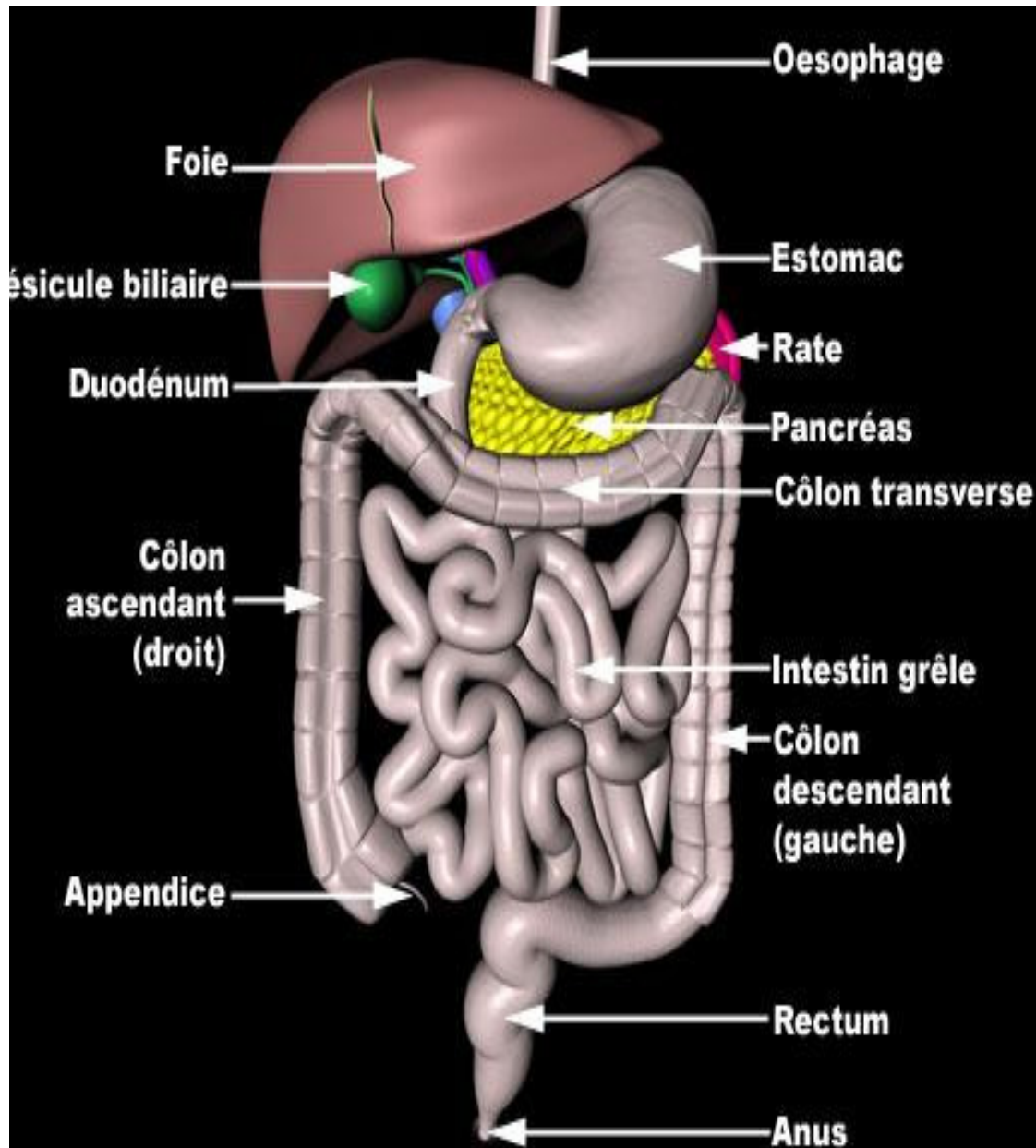


# LA MÉTHYLNALTREXONE : étude 302

Time to Response Following First Dose



Among patients that had a bowel movement, median time to response was 1.0 hr for methylnaltrexone vs 11.2 hrs for placebo<sup>2</sup>



## Appareil digestif (rapports anatomiques)