

Constipations iatrogènes  
Constipations médicamenteuses  
Constipations post-opératoires

Pr. Benoit Coffin

AP-HP Hôpital Louis Mourier

# Conflits d'intérêts

- Mundipharma
- Almirall
- Shire

# Objectifs

- Connaître les molécules susceptibles d'induire une constipation
- Savoir prévenir et traiter une constipation induite par les opiacés
- Savoir identifier et traiter une constipation post-opératoire

# Constipations médicamenteuses

## Un problème sous estimé

- Dictionnaire Vidal :
  - Au 01/09/2013 : 11475 spécialités (incluant générique et les différents dosages d'une même molécule)
  - Effet indésirable : constipation

N = 3788 soit 33 %

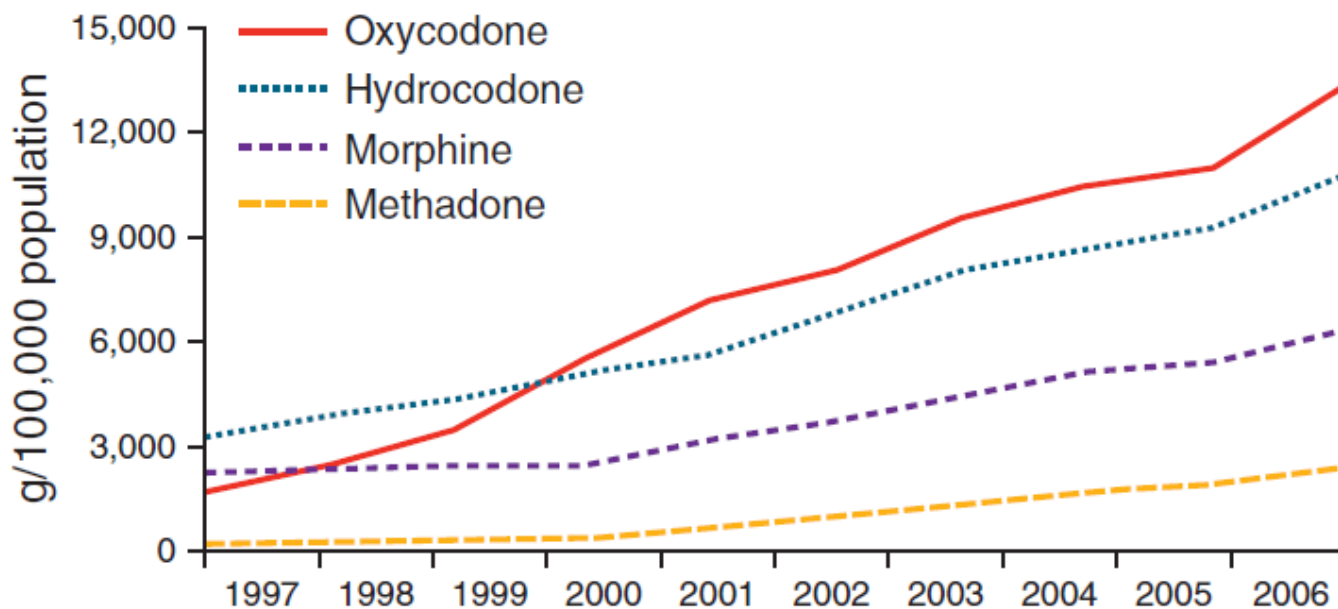
Antalgiques	opioïdes forts : morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone tramadol codéine
Hypocholestérolémiant	- statine
Biphosphonates	
Antidépresseurs	tricycliques, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, duloxétine
Anti-histaminiques	Anti H <sub>1</sub> , anti H <sub>2</sub>
Anti-hypertenseurs	inhibiteurs enzyme de conversion, antagonistes calciques, β bloquants, diurétiques
Anti-épileptiques	gabaline, pré-gabaline, carbamazépine
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Anti-agrégant plaquettaire	clopidogrel
Inhibiteur de la pompe à protons	oméprazole, esoméprazole, lanzoprazole, pantoprazole, rabéprazole
Anti-nauséux	-setrons
Fer	
Calcium	
Anti-cancéreux	carboplatine, gemcitabine, docetaxel, vincristine, exemestane
Anti-diabétiques oraux	gliclazide, reparinide
Autres	méthadone, ribavirine, varenicline, tacrolimus

# Constipations médicamenteuses

- Constipation induite par les opiacés
- Constipation induite par les antidépresseurs ou neuroleptiques

# Prescription d'opiacés

## Une augmentation constante



Douleurs chroniques non cancéreuses 15 % de la population  
Prise d'opiacés (>1 mois) : 3 % de la population

# Mécanismes d'action des opiacés

Récepteurs aux opiacés :  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$   
(plusieurs sous-types)

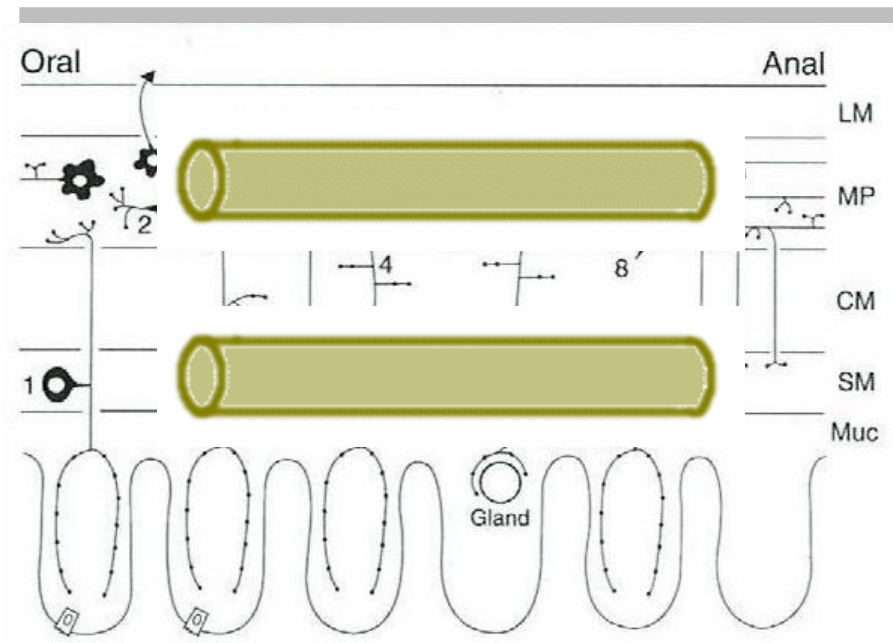
Action analgésique :

Récepteurs  $\mu_1$  (niveau central)

Action digestive

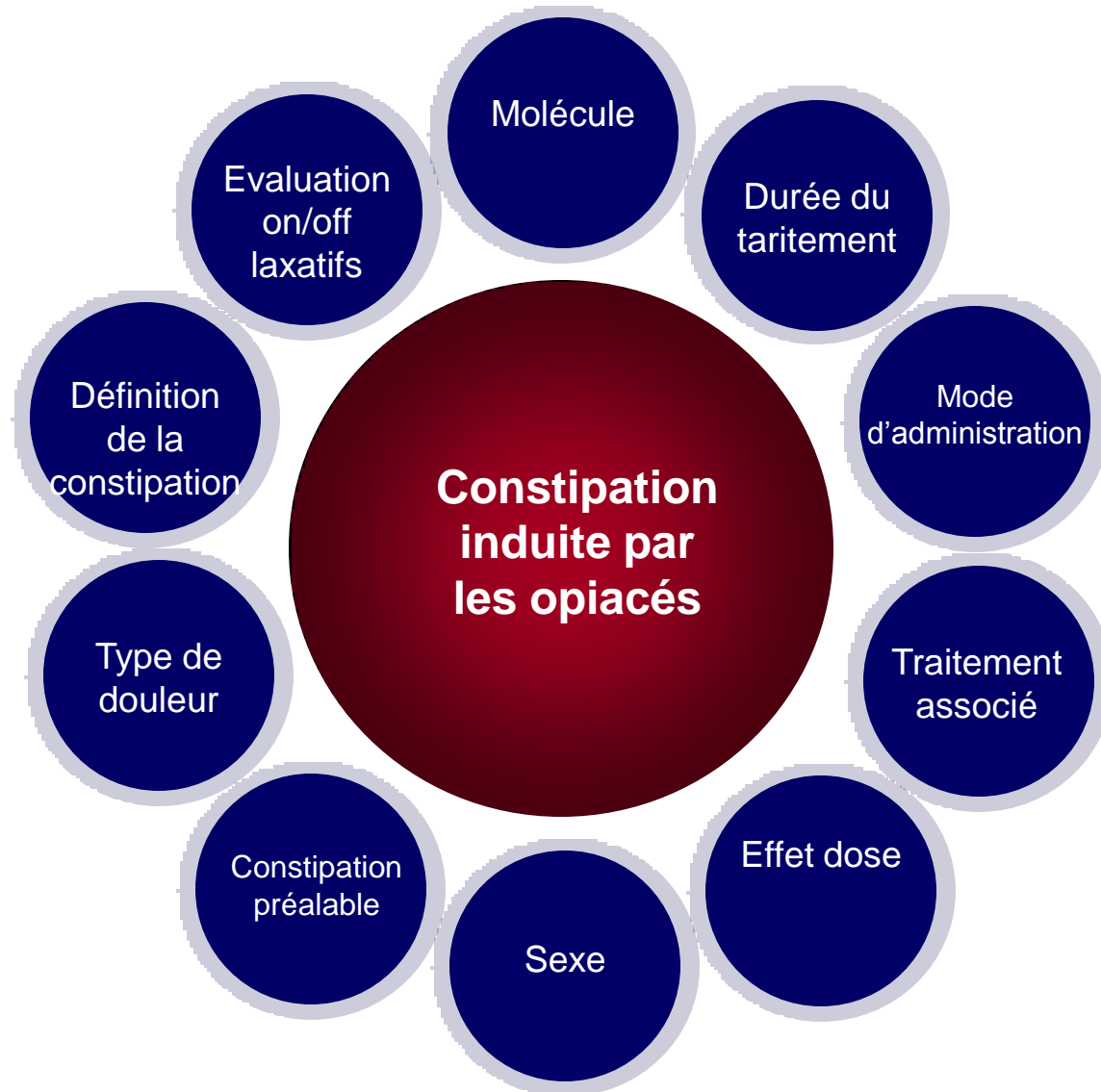
Récepteurs  $\mu_2$

- Diminution des sécrétions
- Augmente le tonus
- Diminue la motricité
- Favorise une activité non coordonnée





# Facteurs favorisant



# Ce qui est établi

## Favorisant

- Constipation antérieure
- Diminution de la mobilité
- Traitements associés
  - Antidépresseurs ++
- Durée du traitement
  - > 2 ans vs. < 2 ans

## Ce qui n'est pas favorisant

- Sexe
- Type d'opiacé
- Mode d'administration
  - Per os vs. patch
- Pas d'effet dose évident
- Maladie sous jacente (hors cancer)

# Constipation : symptômes le plus fréquent après prise d'opiacés

- 322 patients : opiacés + laxatifs
  - < 3 selles/semaine : 45 %
  - Constipation : 85 %
  - Efforts de poussée : 58 %
- ➔ Manifestation essentielle : syndrome dyschésique.
- Symptôme constipation ➔ modification du traitement par opiacés : 30 % des patients
  - Diminution des prises, arrêt temporaire, arrêt définitif

# Prise en charge

- Mieux vaut prévenir !
- Règles hygièno-diététiques
  - Recommandées
  - Apports hydriques suffisant
  - Régime riche en fibre
  - Mobilité
- ➔ Efficacité sans doute modeste dans le traitement de la constipation induite par les opiacés

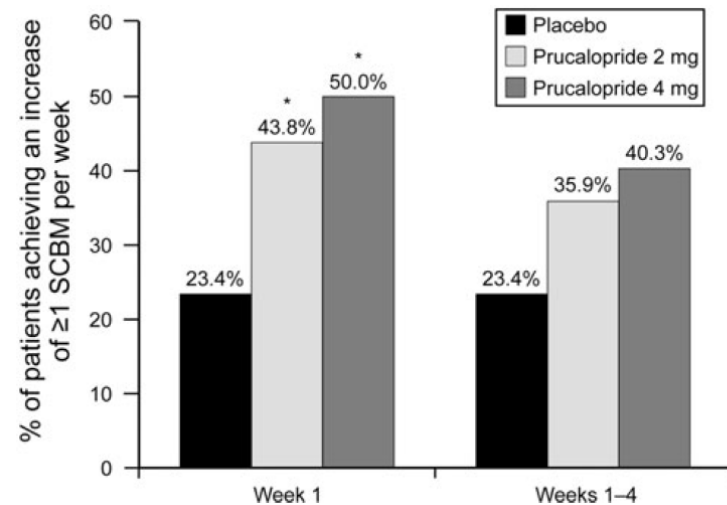
# Laxatifs osmotiques

- Aucune étude démontrant une efficacité
  - Macrogols
  - Laxatifs sucrés
- Enquêtes de pratique
  - Patients sous opiacés et laxatifs
  - 46 % des patients efficacité jugée satisfaisante par le patient pour au moins 50 % du temps

# Agents stimulants la motricité colique

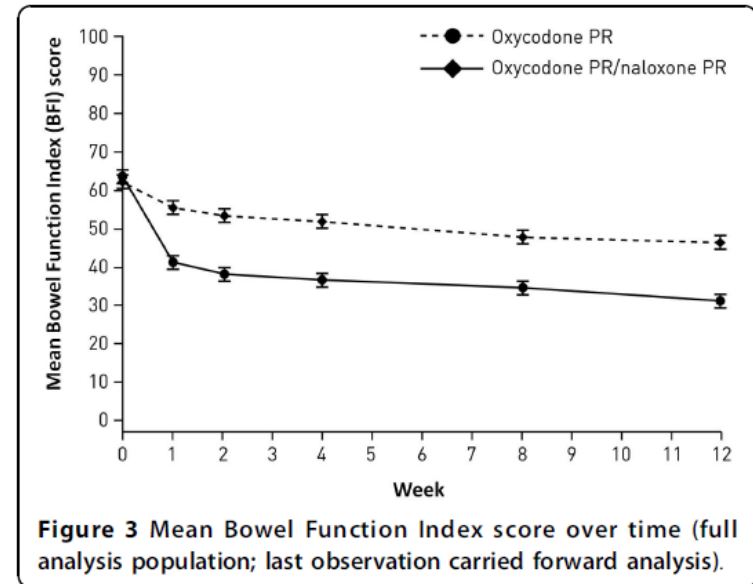
- Rationnel : effet moteur différent
- Bisacodyl
  - Aucune donnée chez des patients ayant une constipation induite par des opiacés
  - 3 essais randomisés vs placebo, 4 semaines
    - Augmentation du nombre de selles
    - Toxicité à moyen et long terme largement surestimée

## Prucalopride Patients sous opiacés



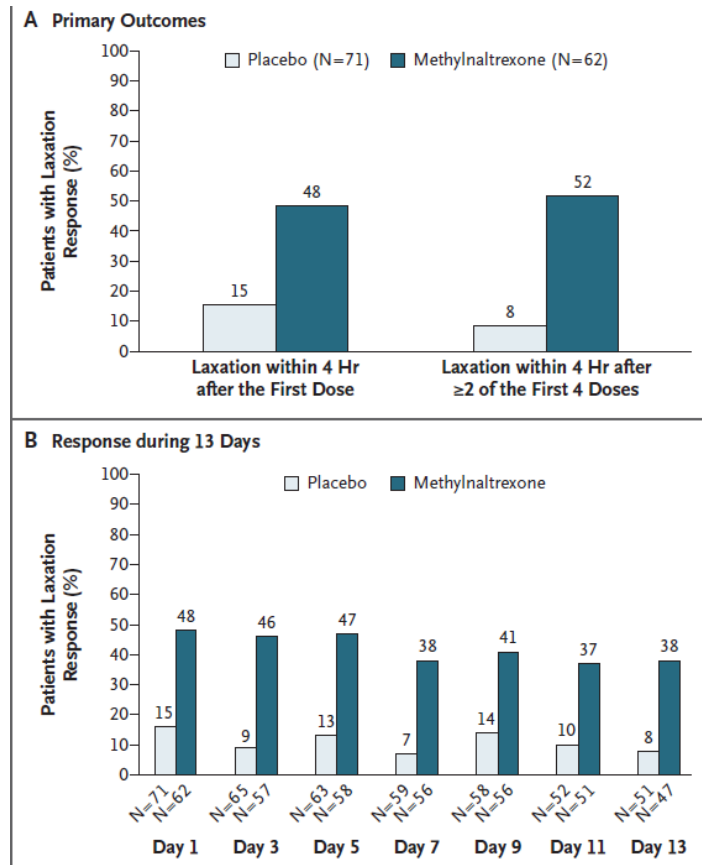
# Les antagonistes $\mu$ sélectifs

- Naloxone :
  - Faible passage barrière hémato-encéphalique
  - Phénomènes de sevrage aigu possible
- Association Naloxone LP+Oxycodone LP (rapport 1/2)
  - Diminution de la constipation
  - Même effet antalgique
  - Targinact® AMM Européenne, non disponible en France



# Méthylnaltrexone

- Antagoniste  $\mu$
- Ne franchit pas barrière hémato-encéphalique
- Relistor®
- IV, dose adaptée au poids
  - 8 mg : 38-61 kg
  - 12 mg : > 62 kg
- AMM : soins palliatifs, constipation sévère



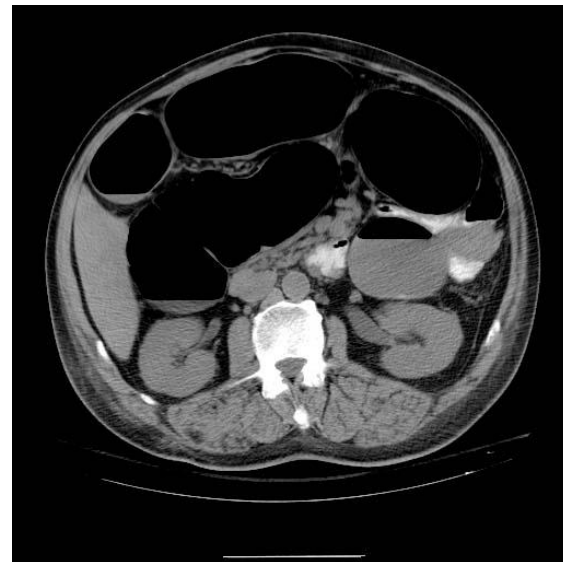


# Constipation et -sétrons

- Antagoniste 5-HT<sub>3</sub>
  - Effet secondaire = constipation
  - Aucun effet secondaire digestif grave rapporté
  - Possibilité théorique de colites ischémiques
    - (Alosetron : SII-Diarrhée prédominante, non commercialisé au sein de l'UE)

# Constipation et antipsychotiques

- Clozapine
- Nombreux effets secondaires
  - Agranulocytose, myocardite...
- Possibilités de colectasie
- Evolution à bas bruit
- Mortalité élevée
  - 102 cas, 27% de décès



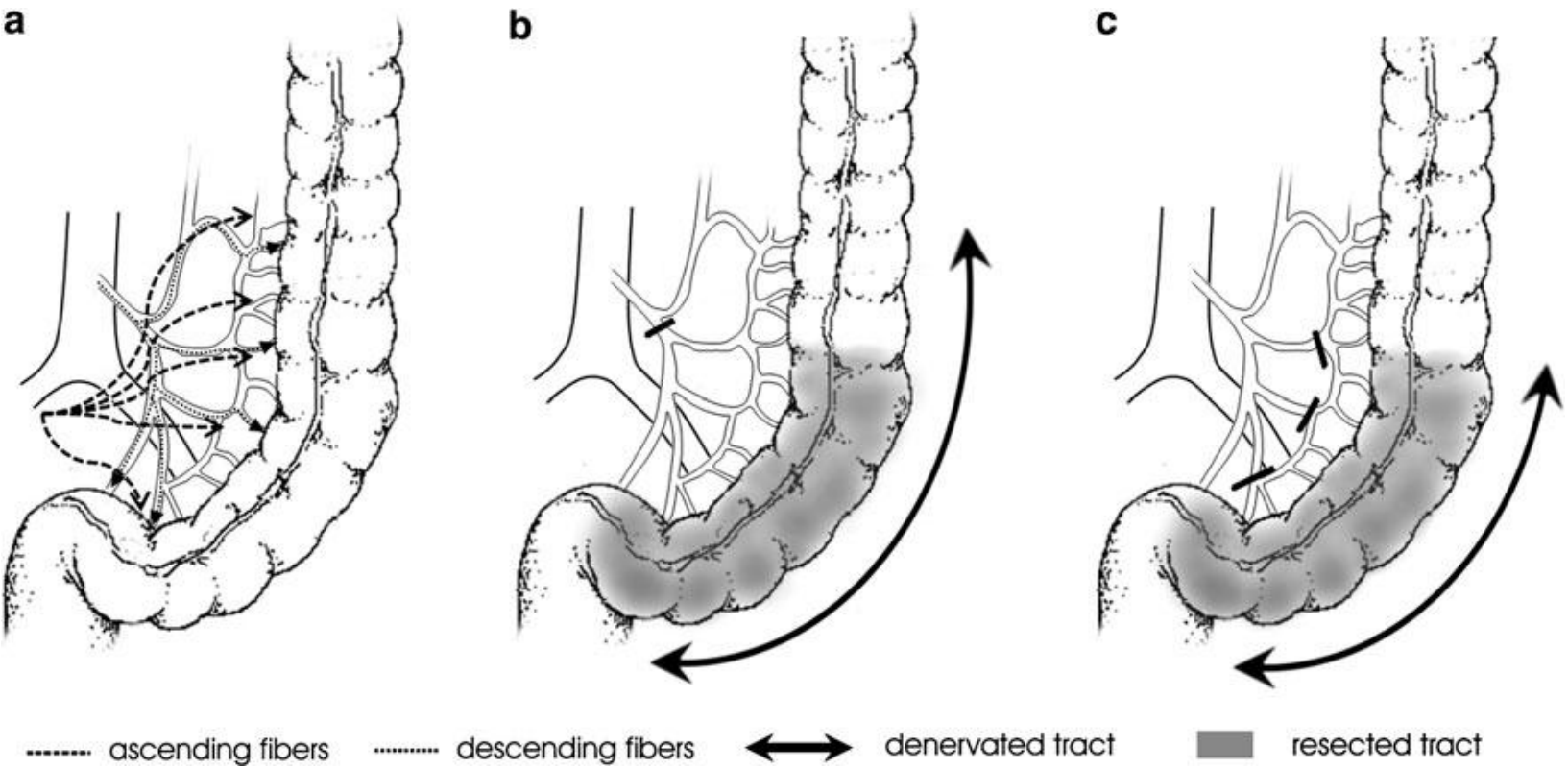
# Antidépresseurs

- Constipation : symptôme fréquent
- Incidence inconnue
- Peut être moins élevée avec les IRSS qu'avec les tricycliques
- Prise massive lors d'intoxication volontaire : possibilité de colectasie
- Si utilisé dans la douleur
  - Majoration (potentialisation ?) de la constipation induite par les opiacés

# Constipations et chirurgie colique

- Au décours de chirurgie colique quelle qu'elle soit
- Pas prise en considération
- Toujours éliminer :
  - Une sténose anastomotique
  - Prolapsus colique intermittent au travers de l'anastomose
- Circonstances de survenue
  - Cancer
  - Diverticules
  - Endométriose
- Fréquence mal connue

# Cause : sections nerveuses



Ligature à l'origine  
artère colique

Ligature distale

# Fréquence après sigmoïdectomie pour diverticulite

- Une seule étude randomisée
- Ligature distale vs proximale
  - Moins de constipation
  - Moins de dyschésie
- A privilégier en dehors de la chirurgie du cancer ?
- Prise en charge
  - Aucune donnée

Table 2 Postoperative defecatory disorder

	IMAP (n = 54)	IMAS (n = 53)	p Value
Minor incontinence (soiling, gas)	3	7	0.202 <sup>a</sup>
Constipation	12	25	0.007 <sup>a</sup>
Fragmented evacuations	13	26	0.007 <sup>a</sup>
Alternating bowel function	12	23	0.020 <sup>a</sup>
Patients with defecatory disorders	18	38	0.0001 <sup>b</sup>

*IMAP* inferior mesenteric artery preservation, *IMAS* inferior mesenteric artery sectioning

# Après résection endométriose colique

- Encore moins de données
- Fréquence certainement sous estimée
- Etudes observationnelles
  - Troubles défécatoires moins fréquents après résection digestive localisée

# Constipation et adhérences post-opératoires

- Occlusion sur bride
- Constipation chronique
  - Aucune donnée dans la littérature
  - Efficacité des adhésiolyse ?
    - Aucune donnée sur le symptôme constipation
    - Douleurs abdominales
      - Une étude randomisée : coelioscopie vs. coelioscopie+adhésiolyse
      - Aucune efficacité sur la douleur



# Conclusions

- Constipations iatrogènes
  - Beaucoup de médicaments mais seule la constipation induite par les opiacés est bien identifiée.
  - Fréquentes, difficiles à éviter
  - Symptômes souvent mal tolérés par le patient
- Les reconnaître précocement par l'interrogatoire (au delà de la fréquence des selles) ± échelle de Bristol
- Les reconnaître précocement pour éviter l'installation
  - d'une constipation sévère, difficile à traiter



# Réunion Annuelle du Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie

Palais de la Bourse à Bordeaux  
le **19** et **20** juin 2014



Organisation logistique : AS. CONNECT événement  
Tél. 02 40 20 15 95 - [www.asconnect-evenement.fr](http://www.asconnect-evenement.fr)

**RGO et troubles  
moteurs œsophagiens**

**Stimulation électrique  
du tube digestif**

**Troubles fonctionnels  
colo-rectaux complexes**

**Les POICs**

**[www.gfng.org](http://www.gfng.org)**

# Cohorte Nationale Syndrome Intestin Irritable

## SECSII

(Suivi Epidémiologique et des Coûts au cours du Syndrome de l'Intestin Irritable)

### Objectifs de la cohorte:

décrire dans une étude prospective le coût global du SII avec une évaluation :

- des **coûts directs** (examens, consultations, hospitalisation, traitements remboursés ou non, automédication, traitements alternatifs)
- et des **coûts indirects** (arrêt de travail, perte de productivité)

Comité de Pilotage de la cohorte:

GFNG, ANGH, CREGG, APSSII, Inserm CIC-EC 1425

Pour vous inscrire (investigateur) : [www.secsii.fr](http://www.secsii.fr)

# Points forts

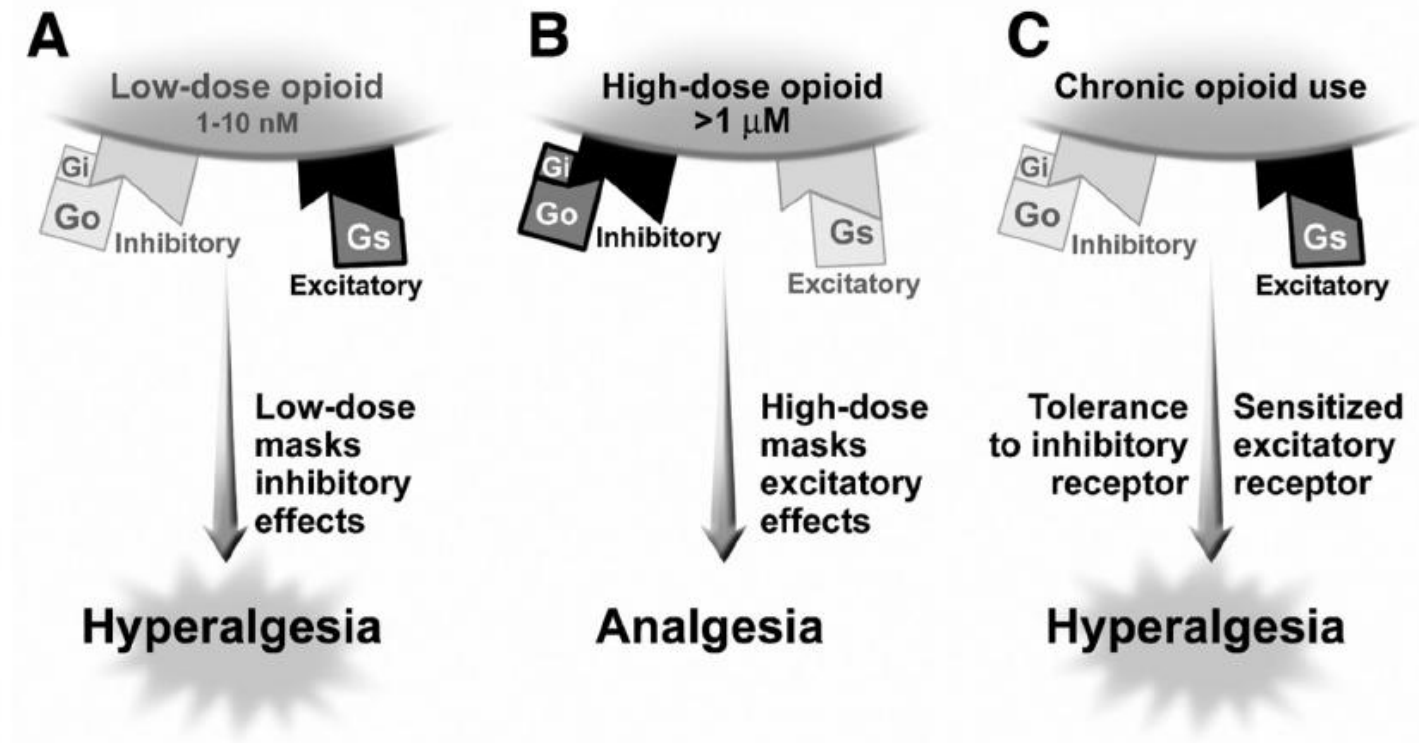
- 33 % des molécules référencées dans le dictionnaire Vidal signalent la constipation comme symptôme dans la liste des effets désirables.
- La constipation induite par les opiacés se manifeste essentiellement par un syndrome dyschésique.
- La constipation induite par les opiacés est multifactorielle.
- Au cours de la constipation induite par les opiacés, l'utilisation d'antagonistes périphériques permet de traiter ce symptôme
- Les constipations iatrogènes après chirurgie colique sont sous-évaluées.



# Narcotic Bowel Syndrome

- Définition :
  - Patients traités par opiacés
  - Douleurs abdominales chroniques et récurrentes
  - Quotidiennes
  - Nécessitant une augmentation des doses de morphiniques,
  - Sans efficacité sur la douleur
- Fréquence : 4-6 % des patients traités par opiacés
- Sans doute plus fréquent chez les patients dont le motif de traitement est une douleur abdominale

# Mécanisme



Activation de la microglie médullaire + réaction neuro-inflammatoire

# Prise en charge

- Difficile
- Reconnaissance précoce des symptômes pour éviter l'installation d'un cercle vicieux
- Rotation morphinique
- Sevrage en milieu spécialisé
- Traitement de la douleur non morphinique

