

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

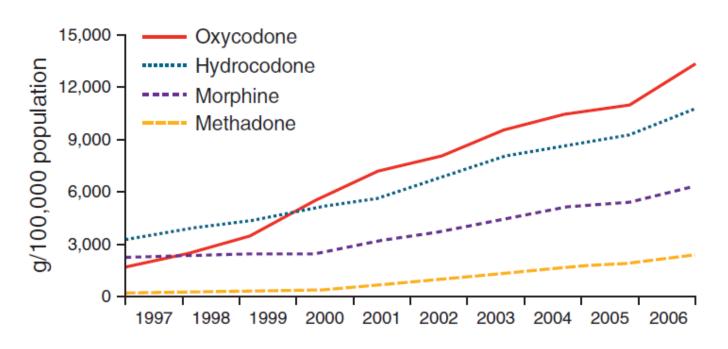
N = 3788 soit 33 %

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 ₁ , anti H ₂	
Anti-hypertenseurs	inhibiteurs enzyme de conversion, antagonistes calciques, β bloquants, diurétiques	
Anti-épilleptiques	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 : μ , δ , κ (plusieurs sous-types)

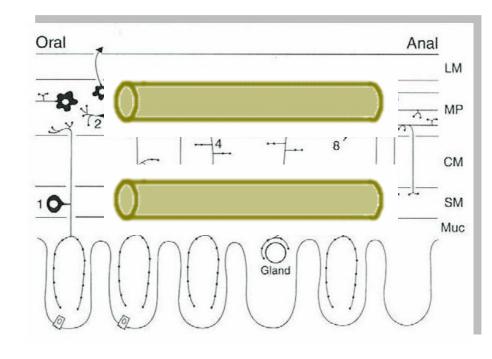
Action analgésique :

Récepteurs µ1 (niveau central)

Action digestive

Récepteurs µ2

- 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 %</p>
 - 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

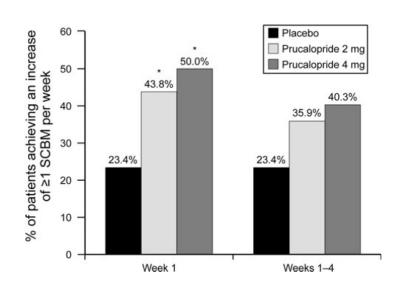
Laxatifs osmotiques

- 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

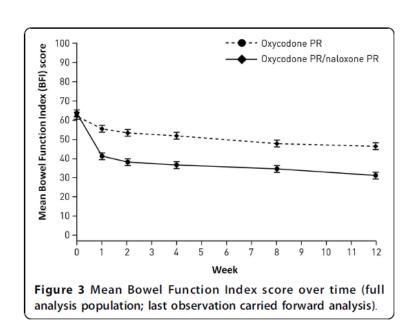
Prucalopride
Patients sous opiacés



Les antagonistes µ sélectifs

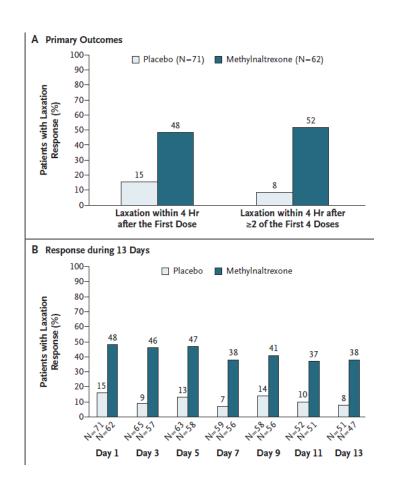
Naloxone :

- Faible passage barrière hémato-encéphalique
- Phénomènes de sevrage aigu possible
- Association Naloxone LP+Oxycodone LP (rapport ½)
 - Diminution de la constipation
 - Même effet antalgique
 - Targinact® AMM
 Européenne, non
 disponible en France



Méthylnaltrexone

- Antagoniste µ
- 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



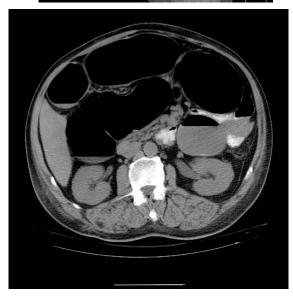
Constipation et -sétrons

- Antagoniste 5-HT3
 - 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





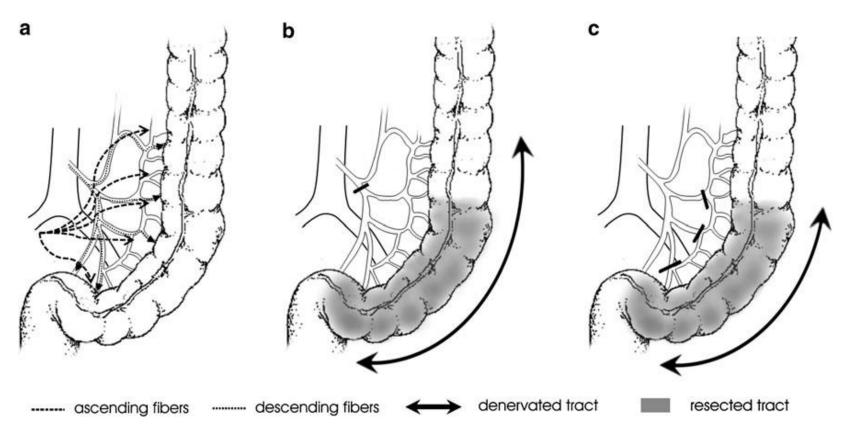
Antidépresseurs

- 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
3	7	0.202 ^a
12	25	0.007^{a}
13	26	0.007^{a}
12	23	0.020^{a}
18	38	0.0001 ^b
	(n = 54) 3 12 13 12	(n = 54) $(n = 53)$ $(n = 54)$ $(n = 53)$

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 adhésiolyses ?
 - Aucune donnée sur le symptôme constipation
 - Douleurs abdominales
 - Une étude randomisée : cœlioscopie 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



RGO et troubles moteurs œsophagiens

Stimulation électrique du tube digestif

Troubles fonctionnels colo-rectaux complexes

Les POICs

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 remboursées 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





Points forts

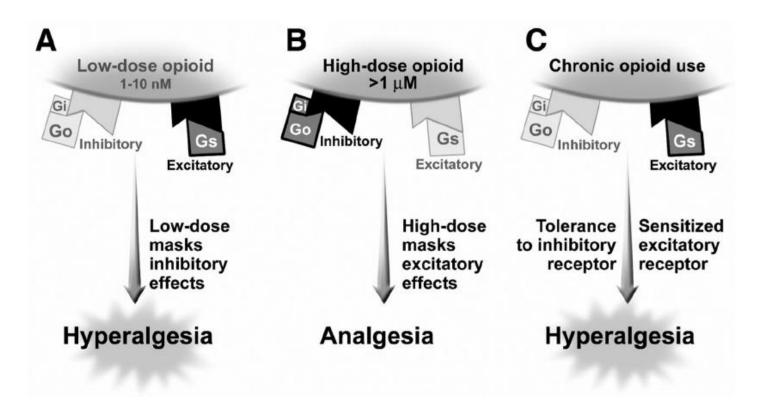
- 33 % des molécules référencées dans le dictionnaire Vidal signalent la constipation comme symptôme dans la liste des effets désirables.
- La constipation induite par les opiacés se manifeste essentiellement par un syndrome dyschésique.
- La constipation induite par les opiacés est multifactorielle.
- 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

Grunkemeier D et al, Clin Gastro

Grunkemeier D et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2007 Agostini S et al, Gastroenetrology 2010

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

