

# Physiopathologie et traitement de la constipation induite par les opioïdes: Déclaration de consensus d'experts européens

United European Gastroenterology  
Journal  
0(0) 1–15

© Auteur(s) 2018

Tirés à part et permission:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/2050640618818305

journals.sagepub.com/home/ueg



Adam D Farmer<sup>1,2,3</sup>, Asbjørn M Drewes<sup>2</sup>, Giuseppe Chiarioni<sup>4,5</sup>,  
Roberto De Giorgio<sup>6</sup>, Tony O'Brien<sup>7,8</sup>, Bart Morlion<sup>9</sup> et Jan Tack<sup>10</sup>

## Résumé

**Contexte:** La dysfonction intestinale induite par les opioïdes est une complication du traitement opioïde, dans laquelle la constipation est le symptôme le plus courant et le plus problématique. Cependant, elle est fréquemment sous-diagnostiquée et, par conséquent, une prise en charge efficace n'est souvent pas mise en place en dépit d'un certain nombre d'options de traitement.

**Objectif:** L'objectif central de cette étude est de fournir un résumé de la physiopathologie et de l'évaluation clinique de la constipation induite par les opioïdes et de fournir un algorithme pragmatique de traitement pour la pratique clinique quotidienne.

**Méthodes:** Ce résumé et l'algorithme de traitement reposent sur l'opinion d'un groupe d'experts européens évaluant les données actuelles disponibles dans la littérature.

**Résultats:** La physiopathologie de la constipation induite par les opioïdes a de multiples facettes. L'aspect essentiel de la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes est le diagnostic précoce. La prise en charge spécifique comprend une augmentation de l'apport hydrique, de l'exercice et des laxatifs classiques, ainsi que d'aborder les facteurs aggravants. L'indice de la fonction intestinale (BFI) est un moyen utile d'évaluer objectivement la sévérité de la constipation induite par les opioïdes et de surveiller la réponse. Des traitements de deuxième intention peuvent être envisagés chez les patients présentant des symptômes récalcitrants, dont des antagonistes des récepteurs mu-opioïdes d'action périphérique ou à action locale intestinale. Cependant, une combinaison d'interventions peut être nécessaire.

**Conclusion:** Bien que sous-diagnostiquée et sous-traitée, la constipation induite par les opioïdes est une complication courante d'un traitement par opioïde. Nous proposons une approche pragmatique et progressive de la constipation induite par les opioïdes, ce qui devrait simplifier sa prise en charge par les cliniciens.

## Mots clés

Constipation induite par les opioïdes, gastro-entérologie, dysfonction intestinale, algorithme de prise en charge, motilité gastro-intestinale

Received 21 August 2018; accepted 18 September 2018

<sup>1</sup>Institut de science clinique appliquée, Université de Keele, Keele, RU

<sup>2</sup>Service de gastroentérologie, Hôpital universitaire d'Aalborg, Aalborg, Danemark

<sup>3</sup>Centre de traumatologie et de neuroscience, Université Queen Mary de Londres, Londres, Royaume-Uni

<sup>4</sup>Unité de gastroentérologie, Hôpital universitaire de Vérone, Vérone, Italie

<sup>5</sup>Unité de gastroentérologie et d'hépatologie, Université de Caroline du Nord à Chapel Hill, Chapel Hill, États-Unis

<sup>6</sup>Département des sciences médicales, Université de Ferrara, Ferrara, Italie

<sup>7</sup>Hôpital Universitaire et Hospice Marymount, Curraheen, Irlande

<sup>8</sup>Hôpital Universitaire de Cork, Wilton, Irlande

<sup>9</sup>Centre pour l'algologie et le traitement de la douleur de Louvain, Université de Louvain, Louvain, Belgique

<sup>10</sup>Centre de recherche translationnelle pour les troubles gastro-intestinaux (TARGID, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders), Université de Louvain, Louvain, Belgique

## Auteur correspondant:

Jan Tack, Centre de recherche translationnelle pour les troubles gastro-intestinaux (TARGID), Université de Louvain, Service de médecine clinique et expérimentale, Université de Louvain, Hôpital universitaire de Gasthuisberg, Service de gastroentérologie, Herestraat 49, 3000 Louvain, Belgique.

E-mail: jan.tack@kuleuven.be

## Introduction

Les opioïdes représentent des antalgiques puissants et leur utilisation a nettement augmenté ces dernières années.<sup>1</sup> Bien que les opioïdes soient des antalgiques puissants, ils ne constituent pas une panacée pour tous les types de douleur et doivent être utilisés de manière appropriée pour la prise en charge et la surveillance de la douleur chez des patients spécifiques dans le cadre d'une approche globale, multimodale et pluridisciplinaire du traitement.<sup>2</sup> Plus important encore, les opioïdes sont associés à divers effets secondaires gênants tels que la sédation, la léthargie et le prurit, sans parler du risque considérable de dépendance.<sup>3,4</sup> Les opioïdes ont également un impact négatif sur la fonction sensorimotrice du tractus gastro-intestinal (GI), via l'action d'agonistes opioïdes exogènes, sur le système nerveux entérique (SNE).<sup>2,5</sup> Ces effets indésirables limitent l'augmentation de la posologie et peuvent nécessiter un changement d'opioïdes ou même l'arrêt du traitement.<sup>2,6</sup> Le terme « dysfonction intestinale induite par les opioïdes » (DIO) englobe un éventail de symptômes, notamment: nausées, vomissements, ballonnements, symptômes associés au reflux gastro-œsophagien et la constipation.<sup>7,8</sup>

La constipation induite par les opioïdes (CIO) est le sous-type le plus courant de DIO chez 51% à 87% des patients recevant des opioïdes pour le traitement d'une douleur cancéreuse et entre 41% et 57% des patients recevant des opioïdes pour le traitement d'une douleur chronique non cancéreuse.<sup>9-11</sup> La CIO est associée à une réduction de la productivité au travail, à une baisse de la qualité de vie et à une utilisation accrue

des soins de santé.<sup>12</sup> La CIO est souvent sous-diagnostiquée et certainement plus invalidante pour les patients jeunes que les patients plus âgés.<sup>13,14</sup> Le groupe d'experts de Rome a cherché à systématiser la définition de la CIO, sur la base de propositions antérieures.<sup>15</sup> Les critères de Rome IV définissent la CIO comme des symptômes nouveaux ou aggravés de la constipation lors de l'initiation, d'un changement ou d'une augmentation d'un traitement par opioïde avec des caractéristiques cliniques, telles qu'une sensation d'évacuation incomplète et moins de trois selles spontanées par semaine, voir le Tableau 1.<sup>16</sup> Les objectifs de ce consensus est de fournir un examen ciblé de la physiopathologie, de l'évaluation clinique et du traitement de la CIO, ainsi que des recommandations de prise en charge pragmatique applicables dans la pratique clinique quotidienne.

## Méthodes

Un groupe de sept experts européens, choisis sur la base de leurs contributions antérieures à ce domaine en termes d'expérience clinique et universitaire, dans les disciplines de la neurogastroentérologie, de la médecine de la douleur et de la médecine palliative, s'est réuni à deux reprises pour discuter, développer et s'accorder sur le contenu de cette déclaration. Lors de la première réunion, les aspects généraux de cette déclaration de consensus ont été discutés et des rubriques spécifiques ont été attribuées, dans lesquelles les auteurs ont entrepris une analyse exhaustive de la littérature. Les rubriques attribuées étaient: (a) définitions et critères de diagnostic (ADF), (b) physiopathologie de la CIO (AMD, RDG), (c) évaluation clinique (GC et TOB), (d) mesures des résultats rapportées par le patient (ADF), (e) évaluation initiale/laxatifs standards (BM), (f) traitements spécifiques (ADF, RDG, JT) ainsi que (g) recommandations pragmatiques (tous). Avant la deuxième réunion, les différentes rubriques de l'article ont été rassemblées et diffusées. À la deuxième réunion, chaque rubrique de l'article a été discutée lors d'un atelier et débattue pour parvenir à un consensus. À ce stade, un groupe pluridisciplinaire composé d'experts en neurogastroentérologie, en oncologie et en médecine palliative a fourni une contribution externe (voir Remerciements). Les recommandations pragmatiques étaient basées sur l'opinion d'experts, prenant en compte les recommandations existantes et l'expérience clinique des auteurs. Les défenseurs des droits des patients n'ont pas participé à l'élaboration de ce document. Le contenu final de ce document a été approuvé par tous les membres du groupe.

**Tableau 1.** Critères de diagnostic de Rome IV pour la constipation induite par les opioïdes.

Critères de diagnostic
<p>1. Symptômes nouveaux ou aggravés de la constipation lors de l'initiation, d'un changement ou d'une augmentation d'un traitement par opioïde, qui doivent inclure au moins deux des éléments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Effort excessif de poussée dans plus d'un quart des défécations.</li> <li>b. Selles grumeleuses ou dures (BSFS 1-2) dans plus d'un quart du temps.</li> <li>c. Sensation d'évacuation incomplète dans plus d'un quart du temps.</li> <li>d. Sensation de blocage/d'obstruction ano-rectale dans plus d'un quart des défécations.</li> <li>e. Manœuvres digitales pour faciliter plus d'un quart des défécations.</li> <li>f. Moins de trois selles spontanées par semaine.</li> </ul> <p>2. Les selles molles sont rarement présentes sans l'utilisation de laxatifs.</p>

BSFS: Échelle de Bristol. Consistance des selles.

## Physiopathologie de la CIO

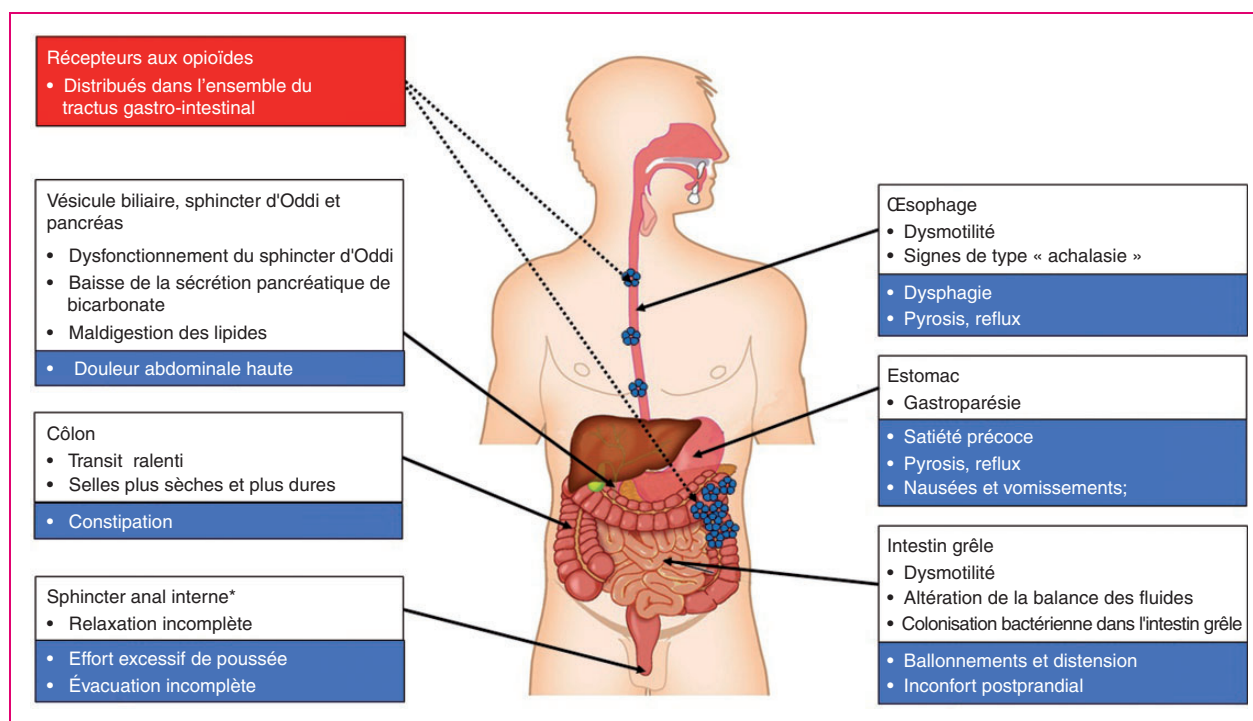
### Récepteurs aux opioïdes dans le tractus gastro-intestinal

Les récepteurs aux opioïdes et leurs ligands associés exercent une profonde influence sur la physiologie gastro-intestinale, voir Figure 1. Les récepteurs aux opioïdes, à savoir les récepteurs  $\delta$ ,  $\kappa$  et  $\mu$ , sont des récepteurs couplés aux protéines G et largement présents dans le tractus gastro-intestinal, avec une distribution relative variant en fonction de la région et de la couche de l'intestin ainsi que de l'espèce de mammifères considérée.<sup>17-19</sup> La majorité des données proviennent d'études effectuées sur des animaux et ont montré que les densités les plus élevées de récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  se situent dans l'estomac et le côlon proximal.<sup>20</sup> Même si, chez l'homme, la répartition des différents récepteurs et sous-classes d'opioïdes a été moins étudiée, on pense que les récepteurs  $\mu$  sont d'une importance capitale. Des études immunohistochimiques ont montré que les récepteurs  $\mu$  sont situés sur la membrane cellulaire des neurones sous-muqueux et myentériques et ont été détectés dans des cellules mononucléées de la lamina propria, mais pas dans des cellules épithéliales.<sup>21</sup> Divers types de ligands endogènes (ex. enképhalines, endorphines et dynorphines) et exogènes (ex.

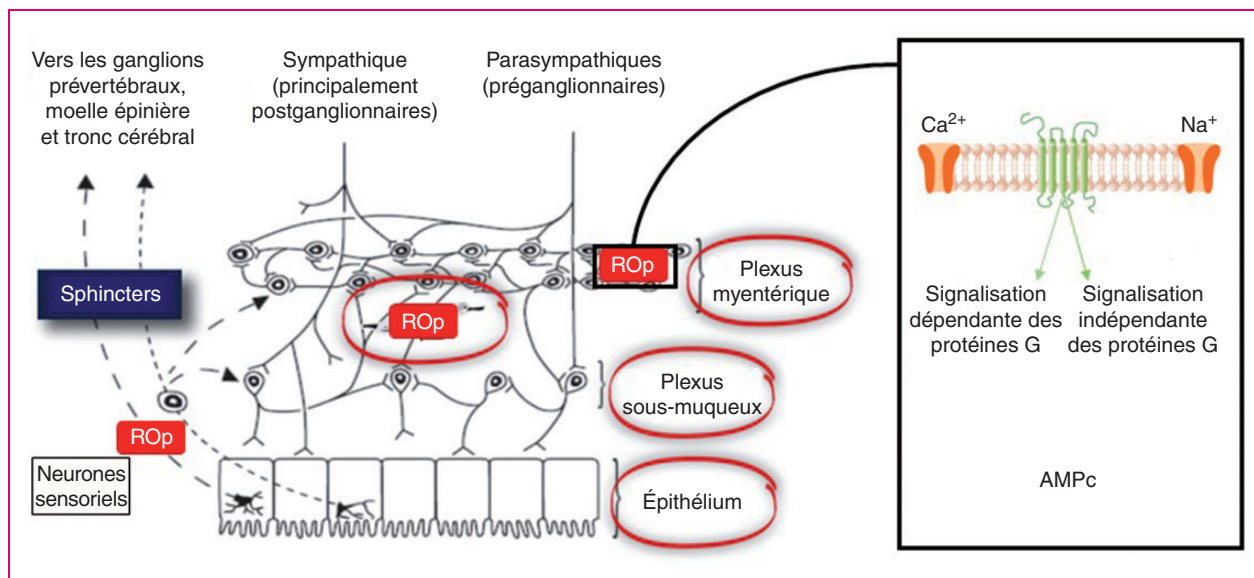
opioïdes) peuvent se lier aux récepteurs aux opioïdes, entraînant leur internalisation et leur couplage aux protéines inhibitrices Gi/Go qui activent ou inhibent les messagers en aval. Spécifiquement, les agonistes des opiacés se lient aux récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  couplés aux protéines G ferment les canaux calciques voltage-dépendants sur les terminaisons présynaptiques, réduisant ainsi la libération d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de neurotransmetteurs. En outre, ils ouvrent les canaux potassiques post-synaptiques, ce qui entraîne une hyperpolarisation neuronale et l'inhibition des neurones postsynaptiques.<sup>22</sup> Ensemble, les récepteurs aux opioïdes affectent la fonction gastro-intestinale de différentes façons en réduisant l'excitabilité neuronale, voir Figure 2.

### Effets des opioïdes sur la motilité gastro-intestinale

La motilité gastro-intestinale dépend d'un équilibre fin entre les neurotransmetteurs/neuromodulateurs excitateurs et inhibiteurs principalement libérés par les neurones myentériques qui entraînent respectivement une contraction et une relaxation des muscles lisses. Les motoneurones excitateurs libèrent de l'acétylcholine et des tachykinines (ex. substance P), qui entraînent une contraction longitudinale des muscles lisses. Cela contraste avec les motoneurones inhibiteurs, qui induisent



**Figure 1.** Résumé schématique des effets des opioïdes sur le tractus gastro-intestinal (GI). Les récepteurs aux opioïdes sont répartis dans tout le tractus gastro-intestinal. \*La fonction des autres sphincters gastro-intestinaux, tels que le sphincter œsophagien inférieur et le pylore, peut également être influencée par les opioïdes.



**Figure 2.** Résumé très schématique des mécanismes neuronaux de base conduisant à la dysfonction intestinale induite par les opioïdes, y compris la constipation. Les opioïdes se lient aux récepteurs exprimés dans le système nerveux entérique. Le résultat global est un blocage neuronal de l'activité sécréto-motrice gastro-intestinale entraînant une constipation induite par les opioïdes (CIO). AMPc: adénosine monophosphate cyclique; ROp: récepteur aux opioïdes.

la relaxation des muscles lisses via l'oxyde nitrique et le polypeptide vasoactif intestinal.<sup>8,23</sup> Les opioïdes inhibent la libération des neurotransmetteurs, ce qui entraîne une coordination anormale de la motilité entraînant une augmentation du tonus musculaire et une diminution de l'activité propulsive normale. Des études *in vivo* chez l'homme ont montré que les opioïdes exercent une myriade d'effets tout au long du tractus gastro-intestinal, notamment une dysmotilité de l'œsophage et de la vésicule biliaire, une augmentation du tonus gastrique, ainsi qu'un ralentissement de la vidange gastrique, du temps de transit oro-cœcal et colique.<sup>23-28</sup>

### Effets des opioïdes sur la fonction de sécrétion et d'absorption gastro-intestinale

Le tractus gastro-intestinal sécrète environ 9 à 10 l de liquide par jour (environ 2 l de salive, 2,5 l de suc gastrique, 1 à 1,5 l de bile, 2 l de suc pancréatique et 1,5 à 2 l de sécrétion entérique).<sup>29</sup> Les opioïdes exercent une forte influence sur la fonction de sécrétion et d'absorption du tractus gastro-intestinal à travers un certain nombre de mécanismes. Par exemple, les opioïdes se lient aux récepteurs des neurones sécréto-moteurs dans la sous-muqueuse du tractus gastro-intestinal et inhibent la libération d'acétylcholine et de peptides vasoactifs intestinaux, entraînant une diminution des sécrétions de chlorure et d'eau dans la lumière.<sup>23,30</sup> En plus de l'altération de la fonction sécrétoire,

les opioïdes peuvent augmenter l'absorption d'eau principalement par la stase prolongée du contenu intestinal en raison de l'inhibition de la motilité intestinale. Dans le côlon, une diminution du volume fécal a un effet négatif sur la motilité - ce qui entraîne des contractions propulsives - car les réflexes intrinsèques dépendent de l'activation des mécanorécepteurs.<sup>18</sup> Ces effets peuvent expliquer pourquoi les patients sous traitement opioïde se plaignent généralement de selles plus dures et plus sèches et d'un effort excessif de poussée.

### Effet des opioïdes sur les sphincters gastro-intestinaux

Le tractus gastro-intestinal humain comprend au moins six sphincters anatomiques ou fonctionnels, à savoir les sphincters œsophagiens supérieur et inférieur, le pylore, le sphincter d'Oddi, la valvule iléo-cœcale et les sphincters anaux. Bien que la fonction de chacun de ces sphincters puisse être modulée par les opioïdes, le présent document n'a pas pour objectif de les examiner tous en détail, mais nous allons mettre en évidence les données pertinentes pour les sphincters anaux. L'altération de la fonction ano-rectale induite par les opioïdes se caractérise par une contraction accrue du sphincter anal interne, ce qui entraîne un effort excessif de poussée, des hémorroïdes et/ou une sensation d'évacuation incomplète. Pris ensemble, cela peut entraîner de graves problèmes de défécation et, dans

le pire des cas, une perforation du côlon peut survenir.<sup>31</sup> Par exemple, il a été démontré que le loperamide augmente le tonus du sphincter anal interne et un tiers des patients traités par opioïdes signale une sensation de blocage anal malgré un traitement par laxatif.<sup>10,32</sup> Dans une étude récente, Poulsen et al. ont reproduit ces résultats, démontrant que l'oxycodone inhibe la relaxation du sphincter anal, effet qui peut être inversé par la naloxone à libération prolongée.<sup>33</sup>

### Évaluation clinique

Pour la plupart des patients traités par opioïdes et souffrant de « constipation », il est probable que de nombreux facteurs contribuent au problème et il peut s'avérer difficile, lors de l'évaluation initiale, de déterminer dans quelle mesure, le cas échéant, l'opioïde contribue au fardeau global des symptômes. En tant que principe de base, le clinicien qui procède à l'évaluation doit questionner le patient afin d'obtenir des antécédents complets en mettant particulièrement l'accent sur le transit habituel et sur tous les changements survenus après l'introduction d'un opioïde. Des antécédents médicamenteux détaillés sont obligatoires pour identifier les médicaments susceptibles de contribuer au problème. Dans la mesure du possible, le diagnostic de la CIO doit être posé conformément aux critères de Rome. À cet égard, il convient d'interroger les patients sur la fréquence et la consistance des selles et les symptômes évocateurs d'une défécation anormale, tels qu'un effort excessif de poussée, une sensation d'évacuation incomplète et une incontinence fécale.<sup>16</sup> La diarrhée causée par l'effet des opioïdes sur la défécation est un facteur important à prendre en compte en matière d'incontinence fécale.<sup>31</sup> Outre les symptômes physiques, il est également bénéfique de traiter les aspects psychologiques, tels que le ressenti sous-jacent du patient et l'appréciation de ses symptômes.<sup>34</sup> Des symptômes supplémentaires, tels que les ballonnements, les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements évocateurs de la DIO doivent également être traités. Les antécédents médicaux (ex. inactivité physique prolongée, maladie de Parkinson, diabète avancé, etc.) doivent être analysés pour rechercher les causes de constipation secondaire. Le toucher rectal est suggéré chez tous les patients présentant une CIO afin d'exclure toute tumeur maligne ano-rectale, toute impaction fécale et pathologie anale mineure (ex. fissure anale) susceptibles d'aggraver les symptômes.<sup>35</sup> Compte tenu de la prévalence de la CIO, nous recommandons à tous les patients initiant un traitement par opioïde de faire l'objet d'un examen systématique régulier de leur fonction intestinale. Cependant, il reste un certain nombre de facteurs qui entravent le diagnostic de la CIO, voir Tableau 2.

**Tableau 2.** Exemples d'obstacles empêchant le diagnostic de constipation induite par les opioïdes (CIO).

Barrières possibles
1. Manque de connaissance des cliniciens à propos de la CIO chez les patients sous traitement par opioïde.
2. Même si les cliniciens sont au courant, ils peuvent ne pas interroger les patients sur la constipation.
3. Lorsqu'ils envisagent la constipation, la plupart des cliniciens posent uniquement des questions sur la fréquence des selles, mais les symptômes tels que : ballonnements, effort de poussée, selles dures, évacuation incomplète et inconfort abdominal sont plus fréquents et gênants, et sont des caractéristiques qui reflètent les effets pan-entériques de la DIO.
4. Les patients peuvent avoir honte de divulguer leurs symptômes aux cliniciens.
5. Les efforts de dépistage des patients basés sur les critères de Rome IV peuvent ne pas couvrir l'ensemble du spectre de la CIO.
6. Absence de protocole standard pour le traitement de la CIO.

DIO: dysfonction intestinale induite par les opioïdes.

### Mesures des résultats déclarés par les patients souffrant de CIO

Bien qu'une pléthore de mesures des résultats rapportés par les patients soient disponibles, telles que l'évaluation des symptômes de la constipation par les patients (PAC-SYM),<sup>36</sup> l'évaluation par les patients de la qualité de vie liée à la constipation (PAC-QoL)<sup>37</sup> et le score de symptôme de Knowles Eccersley Scott,<sup>38</sup> beaucoup de celles-ci sont trop fastidieuses pour la pratique clinique régulière.<sup>39</sup> Cependant, l'échelle Bristol de consistance des selles de (BSFS, Bristol Stool Form scale) et l'indice de la fonction intestinale (BFI) sont des questionnaires simples, brefs et validés qui peuvent être utiles pour compléter l'évaluation clinique standard, et produire une évaluation objective de la réponse au traitement. La BSFS, qui évalue la consistance des selles, est une échelle visuelle répartissant les selles du type 7 au type 1, ce dernier représentant des boules dures et séparées.<sup>40</sup> Les types 1 et 2 sur la BSFS correspondraient, sans être spécifiques, à la CIO. Les autres aspects de la CIO peuvent être évalués à l'aide de l'indice de la fonction intestinale (BFI), qui comprend trois éléments évaluant l'ampleur plus large des symptômes de la CIO au cours de la semaine précédente. Ces trois éléments incluent la facilité à déféquer, la sensation d'évacuation incomplète et l'avis personnel du patient concernant sa constipation. Chacun est évalué sur une échelle numérique allant de 0 à 100, ce qui donne un score combiné total de 300, qui est ensuite divisé par trois pour donner un score global sur 100<sup>41</sup> (voir la Figure 3). Les scores globaux supérieurs à 30 concordent avec ceux de la CIO, et un changement de score  $\geq 12$  points représente un changement cliniquement significatif après une intervention.<sup>39,41,42</sup>

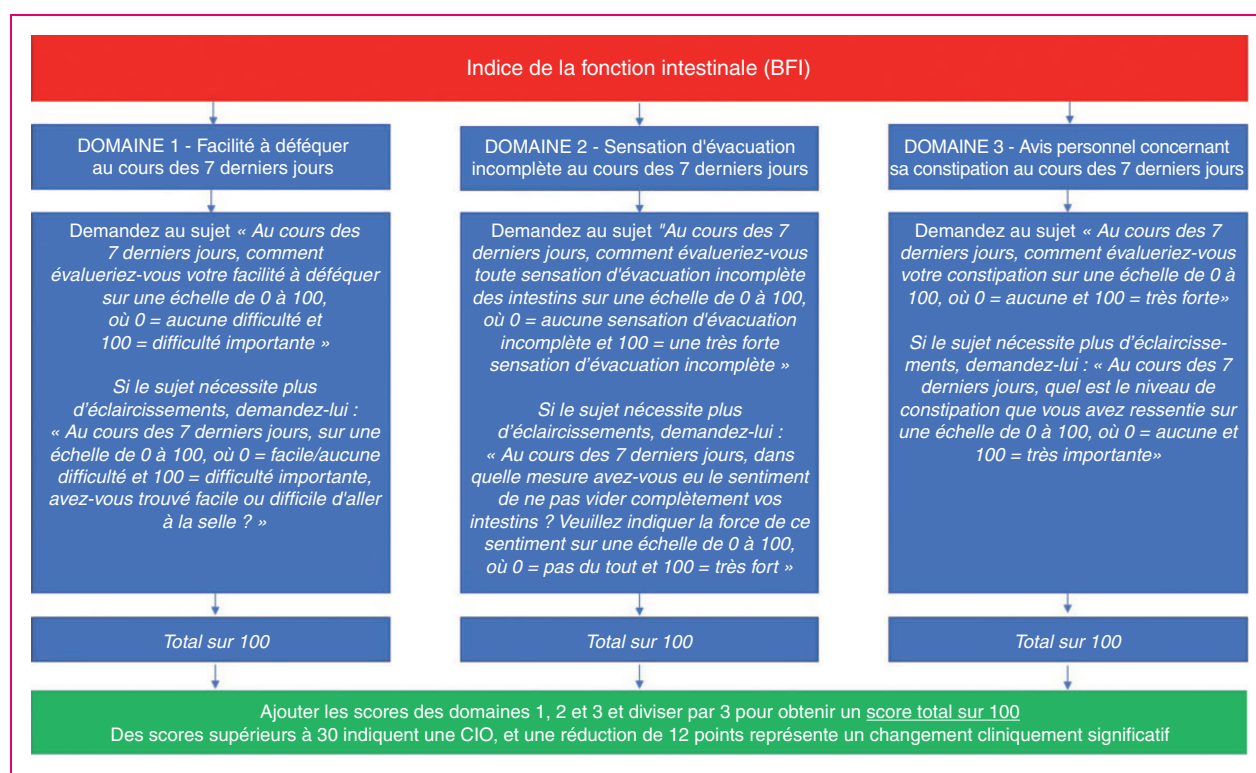


Figure 3. L'indice de la fonction intestinale. CIO: constipation induite par les opioïdes.

## Analyses

Dans la plupart des cas de CIO, il n'est pas nécessaire d'effectuer des analyses multiples. Il n'existe que peu de données concernant l'utilité des tests chez les patients que l'on pense atteints d'une CIO. Les mesures biochimiques et hématologiques, telles que les concentrations en électrolytes, calcium et hémoglobine, ainsi que les tests de la fonction thyroïdienne, peuvent être utiles pour exclure la perturbation électrolytique, l'anémie et le dysfonctionnement thyroïdien, comme cause sous-jacente de la constipation.<sup>43</sup> Une coloscopie doit être réservée aux patients présentant des symptômes d'alerte, qui comprennent: (a) saignement rectal, (b) anémie ferriprive, (c) perte de poids, (d) antécédents familiaux de cancer du côlon, (e) fièvre, (f) apparition après 50 ans.<sup>44</sup> Des évaluations radiologiques, comme une radiographie abdominale ou une tomodensitométrie, peuvent être utiles pour identifier une charge et une impaction fécale notoire.<sup>45</sup>

## Traitement de la CIO

### Mesures générales

Un traitement prophylactique de la CIO par laxatifs peut être envisagé, bien qu'il n'existe que peu de données à

l'appui de cette thérapie.<sup>46-48</sup> Cependant, le plus souvent, les laxatifs ne sont pas prescrits de façon concomitante. Par exemple, une étude communautaire norvégienne a révélé que seulement 30% des patients cancéreux et sous opioïdes recevaient un traitement concomitant par laxatifs.<sup>49</sup> Il est clair que le clinicien qui instaure, modifie ou augmente le traitement par opioïde, a la responsabilité d'avertir les patients que la constipation est un effet secondaire reconnu, bien que de nombreux patients ne reçoivent jamais ce conseil, ou ne s'en rappellent pas.<sup>50</sup> Les mesures générales initiales incluent l'éducation du patient, l'examen des facteurs liés au style de vie (apport hydrique et activité) et, dans la mesure du possible, l'identification et la modification des traitements concomitants (tels que les suppléments de fer, les inhibiteurs des canaux calciques, les agents anti-cholinergiques, des antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>3</sub> ou des diurétiques) qui peuvent exacerber les symptômes de la CIO. Dans certains cas, il peut être utile de changer d'opioïde ou de voie d'administration. Par exemple, le tapentadol, agoniste opioïde mixte et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, est associé à moins de constipation que l'oxycodone.<sup>51</sup> En outre, l'incidence de la CIO peut être inférieure avec des formes transdermiques de fentanyl par rapport à des doses équivalentes de morphine orale.<sup>52</sup>

### Laxatifs standards

Les laxatifs standards, tels que les agents osmotiques (macrogol) et les stimulants (bisacodyl, picosulfate et séné) sont de bons choix de traitement de première intention de la CIO. En outre, une étude récente a montré que des effets secondaires des laxatifs, tels que des gaz, ballonnements/sensation de satiété et urgence défécatoire, étaient observés chez 75% des patients et étaient plus fréquents chez les moins de 40 ans.<sup>53</sup> Les sucres non absorbables, comme le lactulose, qui peuvent fermenter dans le côlon, exacerber les ballonnements et la distension qui accompagnent la CIO, doivent être évités.<sup>54</sup>

### Antagonistes des récepteurs mu-opioides

Les antagonistes des récepteurs aux opioïdes peuvent atténuer les effets indésirables des opioïdes sur les fonctions gastro-intestinales, mais leurs effets antalgiques centraux peuvent également être antagonisés s'ils franchissent la barrière hémato-encéphalique.<sup>55</sup> L'exemple le plus connu est la naloxone, couramment utilisé comme agent de réversion injecté par voie intraveineuse

dans le contexte d'un surdosage d'opioïdes. Les agents qui bloquent les récepteurs  $\mu$ -opioïdes dans le tractus gastro-intestinal, mais qui ne pénètrent pas dans le système nerveux central (SNC), sont prévus pour traiter la CIO sans diminution des actions antalgiques centrales. Plusieurs antagonistes des opioïdes à action locale intestinale ou (en dehors du SNC) les antagonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$  à action périphérique (PAMORA) sont maintenant disponibles et d'autres sont en cours de développement. Ces médicaments ont démontré leur sécurité et leur efficacité dans le traitement de la CIO et sont résumés dans le Tableau 3.<sup>56</sup>

### Alvimopan

Alvimopan, un PAMORA administré par voie orale, a permis d'obtenir de meilleurs résultats quantitatifs par rapport au placebo pour le traitement de la CIO, bien que son développement ait été interrompu.<sup>57</sup> Cependant, son utilisation à long terme a été associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.<sup>58</sup> Aux États-Unis, il est autorisé, pour la prise en charge de l'iléus postopératoire, une affection pour laquelle il a

**Tableau 3.** Caractéristiques des antagonistes des récepteurs mu-opioides.

Médicament	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Indication de l'AMM	Commentaires
Alvimopan	PAMORA	Voie orale	IPO	Augmentation des effets secondaires cardiovasculaires - utilisation limitée à l'IPO
Chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate de naloxone à libération prolongée	Association d'un opioïde avec un antagoniste des récepteurs aux opioïdes à action périphérique	Voie orale	CIO	Contrairement aux PAMORA, qui ont des effets potentiels sur tous les tissus, à l'exception du SNC, l'effet de cette association est principalement limité au « compartiment intestinal ». Des cas de perte de sélectivité liés à une augmentation rapide de la posologie ou à l'écrasement des comprimés ont été signalés.
Méthylnaloxone	PAMORA	Sous-cutané (équivalent oral en cours de développement)	CIO	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une tumeur maligne intra-abdominale ou des sténoses gastro-intestinales dues à des cas de perforation. Une dose unique peut être utile comme test permettant d'évaluer la contribution des opioïdes à la constipation et aux autres symptômes de la CIO
Naloxéfol	PAMORA	Voie orale	CIO	Premier PAMORA oral approuvé pour la CIO
Naldémédine	PAMORA	Voie orale	CIO	Pas encore disponible dans l'Union européenne

SNC: système nerveux central; GI: gastro-intestinal; CIO: constipation induite par les opioïdes; PAMORA: antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  à action périphérique; IPO: iléus postopératoire.

été démontré que le médicament était efficace et réduisait la durée de l'hospitalisation, bien que son utilisation soit restreinte.<sup>59</sup>

### Association de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération prolongée

Une association à doses fixes d'oxycodone et de naloxone à libération prolongée est approuvée pour le traitement de la douleur chronique, dans le but de réduire l'apparition de la CIO.<sup>60,61</sup> Cette approche repose sur la libération lente de naloxone, ce qui lui permet d'exercer un effet antagoniste local sur les récepteurs aux opioïdes dans le tractus gastro-intestinal, avec un impact minimal sur l'analgésie en raison du métabolisme de premier passage important dans le foie.<sup>62</sup> Plusieurs essais contrôlés versus placebo randomisés ont démontré la supériorité de l'association d'oxycodone/naloxone par rapport à l'oxycodone seule dans le maintien de la fonction intestinale, telle que quantifiée par le BFI, avec une efficacité antalgique égale et une sécurité comparable.<sup>63-66</sup> Ce comprimé contenant l'association a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de la douleur, quand elle est suffisamment intense pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, permanent et à long terme, et pour les patients chez lesquels il n'existe aucune option de traitement alternative adéquate.<sup>67,68</sup> Par rapport à l'oxycodone, le rapport coût-efficacité supplémentaire de l'oxycodone/naloxone a été rapporté à 5800 £ par année de vie ajustée en fonction de la qualité.<sup>69</sup>

### Méthylaltréxone

La méthylaltréxone, un dérivé d'ammonium quaternaire de la naltréxone, a été le premier PAMORA disponible sur le marché. Le groupe N-méthyle restreint la capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique en raison de sa polarité et de sa faible solubilité dans les lipides et empêche la réduction de l'analgésie centrale. La méthylaltréxone sous-cutanée a été approuvée en 2008 en tant qu'injection sous-cutanée pour le traitement de la CIO chez les patients souffrant d'un cancer à un stade avancé, chez qui la réponse aux laxatifs dans le cadre de soins palliatifs était insuffisante. En 2015, ce médicament a été étendu aux patients non cancéreux.<sup>70</sup> Les doses recommandées sont de 8 mg pour les patients pesant jusqu'à 62 kg et de 12 mg pour les patients pesant jusqu'à 114 kg.<sup>71</sup> Une méta-analyse des essais contrôlés disponibles sur la méthylaltréxone sous-cutanée chez des patients souffrant de douleur liée à leur cancer et de CIO a confirmé ses avantages par rapport au placebo dans l'amélioration de la défécation

et des symptômes gastro-intestinaux (ex. crampes abdominales ou flatulences).<sup>72</sup> Cependant, un certain nombre de perforations gastro-intestinales ont été rapportées après l'administration de méthylaltréxone, principalement chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux préexistants.<sup>73</sup> Chez les patients non cancéreux, un essai contrôlé versus placebo de quatre semaines a été réalisé par Michna et al. dans lequel les patients ont été randomisés pour recevoir une dose unique, soit chaque jour soit tous les deux jours, de méthylaltréxone. Les résultats ont montré un bénéfice significatif par rapport au placebo en termes de selles spontanées, avec un nombre respectif de jours requis pour le traitement de cinq et 14.<sup>74</sup> En outre, cela a été associé à une amélioration du score global des symptômes, des symptômes rectaux (groupe avec prise quotidienne uniquement) et les symptômes associés aux selles évalués par le questionnaire PAC-SYM. Cependant, le coût et le mode d'administration sont les principales limites de l'utilisation clinique de routine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les douleurs abdominales, la diarrhée et les nausées, ainsi que l'hyperhidrose.<sup>74,75</sup> Compte tenu des perforations signalées, la méthylaltréxone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque préexistant, tels que ceux présentant des tumeurs malignes intra-abdominales ou des sténoses gastro-intestinales établies.

Le bromure de méthylaltréxone par voie orale est une formulation de bromure de méthylaltréxone récemment évaluée et approuvée par la FDA pour son utilisation dans le traitement de la CIO chez les adultes souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses. Une étude de phase 3 récemment rapportée a randomisé les patients sous méthylaltréxone par voie orale à raison de 150, 300 ou 450 mg une fois par jour versus placebo. La dose la plus efficace a été de 450 mg, 28,0% des administrations ayant satisfait le critère principal d'évaluation de selles spontanées dans les quatre heures suivant la prise, par rapport à 18,8% avec le placebo.<sup>76</sup> En outre, le délai entre l'administration et les premières selles était significativement plus court avec la dose de 450 mg. Les effets indésirables étaient principalement bénins et en grande partie d'origine gastro-intestinale. L'efficacité des antalgiques étant maintenue.<sup>76</sup>

### Naloxéfol

Naloxéfol est un dérivé pégylé de la naloxone. La pégylation induit les propriétés de substrat du transporteur glycoprotéine P améliorant ainsi la biodisponibilité et empêchant le passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Deux essais de phase 3 randomisés, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques,



et contrôlés versus placebo, chez des patients atteints de CIO souffrant de douleur non cancéreuse, ont démontré que le naloxéol 25 mg était supérieur au placebo selon le critère d'évaluation principal.<sup>77</sup> Le critère d'évaluation principal de l'étude était la proportion de répondeurs définie comme ayant au moins 9 semaines de réponse positive au cours de la période de traitement de 12 semaines et au moins 3 semaines de réponse positive au cours des quatre dernières semaines de la période de traitement de 12 semaines. Naloxéol 25 mg a également entraîné une amélioration de l'effort de défécation, de la consistance des selles et de la fréquence des jours avec selles spontanées complètes par rapport au placebo. Un bénéfice significatif a également été observé pour plusieurs des critères d'évaluation secondaires avec la dose de 12,5 mg, mais le critère d'évaluation principal a été satisfait avec la dose de 12,5 mg dans une seule des études. Dans une étude multicentrique, menée en ouvert, randomisée en groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines, le naloxéol 25 mg s'est révélé généralement sûr et bien toléré.<sup>78</sup> Les effets indésirables les plus fréquents ont été la survenue précoce de douleurs abdominales, de diarrhées et de nausées, d'intensité légère à modérée pour la plupart, et transitoires après les premiers jours.<sup>77-79</sup> Le naloxéol a été approuvé pour la CIO par l'EMA et par la FDA pour la CIO chez les patients ne souffrant pas de cancer. Par rapport au placebo, le rapport coût-efficacité différentiel de la naloxone est de 10 800 £ par année de vie ajustée en fonction de la qualité.<sup>80</sup>

### Naldémédine

La naldémédine est le tout dernier PAMORA disponible par voie orale, approuvé par la FDA pour le traitement de la CIO chez l'adulte. Deux essais de phase 3 randomisés et contrôlés chez des sujets souffrant de CIO et présentant des douleurs chroniques non cancéreuses ont montré que 0,2 mg de naldémédine permettait une plus grande augmentation du nombre de selles par rapport aux valeurs initiales que le placebo.<sup>81</sup> Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint dans 47,6% des cas, versus 34,6% ( $p=0,002$ ) et 52,5% versus 33,6% ( $p < 0,0001$ ) des sujets traités avec naldémédine versus placebo dans les essais COMPOSE I et II, respectivement. Une augmentation significative de la fréquence des selles spontanées s'est produite au cours de la première semaine de traitement actif dans les deux essais. Les effets indésirables d'origine gastro-intestinale, tels que la diarrhée, les nausées et les douleurs abdominales étaient plus fréquents dans le groupe naldémédine mais légers à modérés. En outre, il n'y a pas eu de symptômes significatifs de sevrage des opioïdes ni d'interférence avec l'efficacité antalgique des opioïdes. Une étude contrôlée versus placebo

d'une durée de 52 semaines, COMPOSE III, a également été menée auprès de 1246 patients randomisés pour recevoir soit un placebo, soit 0,2 mg de naldémédine par jour. L'efficacité a été évaluée en utilisant les réponses aux questionnaires PAC-SYM et PAC-QOL au départ, à 2, 12, 24, 36 et 52 semaines.<sup>82</sup> La naldémédine a entraîné une augmentation significative de la fréquence des selles spontanées et une amélioration significative par rapport au placebo dans toutes les sous-échelles des questionnaires sur les symptômes et la qualité de vie à tous les points de mesure. Le profil et l'incidence des effets indésirables étaient similaires à ceux observés dans les essais COMPOSE I et II. Naldémédine à 0,2 mg a également été étudié dans le cadre d'un essai contrôlé de deux semaines mené auprès de 193 patients cancéreux souffrant de CIO (COMPOSE IV).<sup>83</sup> La proportion de répondeurs avec selles spontanées ( $\geq 3$  selles spontanées par semaine, avec une augmentation  $\geq 1$  selle spontanée par semaine par rapport aux valeurs initiales) était significativement plus élevée avec la naldémédine (71,1% vs 34,4%,  $p < 0,0001$ ). L'étude a été suivie par un essai d'extension en ouvert de 12 semaines pour évaluer la sécurité (COMPOSE V). Le profil et l'incidence des événements indésirables étaient similaires à ceux des études précédentes chez des patients non cancéreux.<sup>83</sup>

## Autres traitements

### Lubiprostone

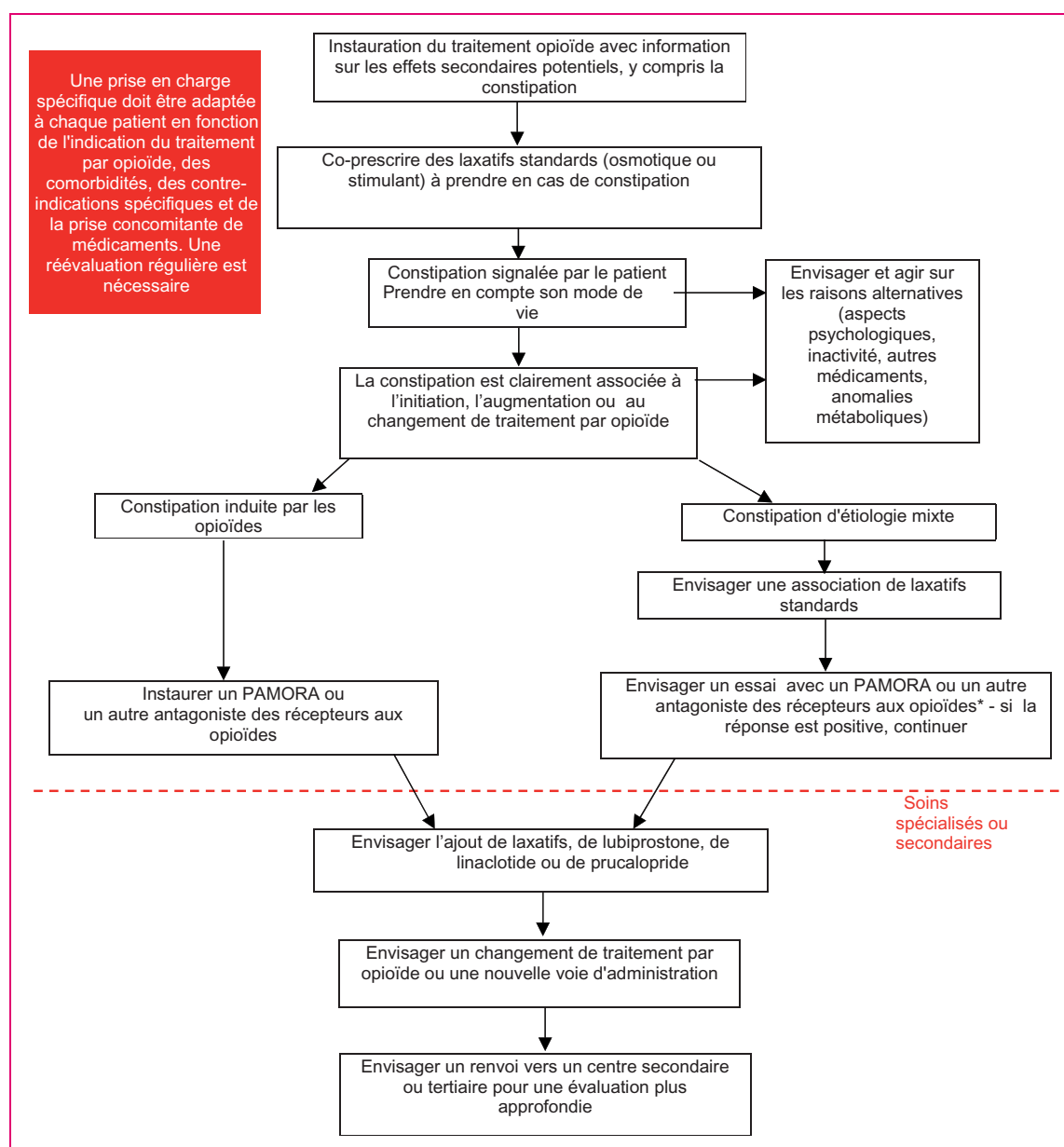
La lubiprostone active les canaux chlorure de type 2 situés sur la membrane apicale des cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, ce qui entraîne un efflux intraluminal.<sup>84,85</sup> La lubiprostone a été approuvée par la FDA pour le traitement de la CIO. Dans un essai contrôlé versus placebo randomisé de 12 semaines mené auprès de 418 patients souffrant de CIO, la lubiprostone a été associée à une augmentation plus importante de la fréquence des selles spontanées par rapport aux valeurs initiales qu'avec le placebo (3,3 vs 2,4,  $p = 0,005$ ) selon le critère d'évaluation principal prédéfini après huit semaines de traitement, bien que cette différence ne soit pas apparente à 12 semaines.<sup>86</sup> Dans un autre essai de phase 3 contrôlé multicentrique et randomisé, mené auprès de 431 patients souffrant de douleurs chroniques non associées au cancer, la lubiprostone à 24 µg deux fois par jour a été comparée au placebo pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes (à l'exception de la méthadone).<sup>87</sup> La lubiprostone a été associée à une augmentation plus importante de la fréquence des selles spontanées par rapport à la valeur initiale qu'avec le placebo (3,2 vs 2,4,  $p = 0,001$ ). Les effets indésirables les plus couramment observés sous lubiprostone sont les suivants: diarrhées, nausées, vomissements et douleurs

abdominales. Une analyse groupée a montré que la lubiprostone ne diminue pas l'efficacité antalgique des opioïdes.<sup>88</sup>

### Linacotide

Le linaclotide est un agoniste des récepteurs de la guanylate cyclase C qui régule le guanosine

monophosphate cyclique (GMPc) dans les entérocytes, ce qui entraîne une sécrétion intraluminaire de chlorure suivie par de l'eau, conduisant ainsi à un effet laxatif.<sup>89</sup> De plus, des études animales ont montré une réduction de l'activité afférente viscérale induite par les GMPc, qui est reflétée par l'effet antalgique observé lors des essais cliniques de phase 3 chez des patients atteints de syndrome du côlon irritable avec constipation.<sup>90-92</sup>



**Figure 4.** Une suggestion de traitement pragmatique par étapes pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) dans la pratique clinique. Les objectifs du traitement sont d'établir une fonction intestinale normale, d'améliorer la qualité de vie et d'éviter les complications telles que les hémorroïdes, le prolapsus rectal et l'impaction fécale. Une réévaluation clinique régulière doit être effectuée et l'indice de la fonction intestinale (BFI) peut également être utilisé comme complément utile.

\*La durée du traitement dépend de l'antagoniste des récepteurs aux opioïdes  $\mu$  à action périphérique (PAMORA) ou des antagonistes opioïdes. Par exemple, un essai de deux semaines avec du naloxéfol ou une dose expérimentale unique avec de la méthylnaltréxone sous-cutanée peut être approprié. L'application de ces suggestions pragmatiques dépend des coûts, de l'expertise/de la technologie disponible et des circonstances de la pratique locale.

Une étude de phase IIb sur le linaclotide chez 254 patients recevant des opioïdes pour une douleur non cancéreuse, participants randomisés pour recevoir 145 ou 290 µg tous les jours pendant huit semaines. Les deux doses de linaclotide ont entraîné une augmentation significative de nombre des selles spontanées, l'événement indésirable le plus fréquent étant la diarrhée.

### Prucalopride

Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> qui induit un effet procinétique.<sup>93</sup> Au cours d'une étude de quatre semaines menée auprès de 196 patients présentant des douleurs non cancéreuses associées à une CIO, le prucalopride conduisait à une plus grande augmentation de la fréquence des selles spontanées par rapport au placebo.<sup>94</sup> Cet effet était statistiquement significatif après les deux premières semaines de traitement, mais pas après quatre semaines, avec des effets bénéfiques observés sur les symptômes et la qualité de vie.

### Recommandations cliniques pragmatiques

La première étape de la prise en charge de la CIO consiste à conseiller et à éduquer les patients sur les effets secondaires des opioïdes. Nous préconisons la prescription d'un traitement concomitant par laxatif standard, tel qu'un osmotique ou un stimulant, lors de l'initiation, d'une augmentation ou d'un changement d'opioïde, que le (la) patient(e) peut commencer lui (elle)-même en cas de constipation. De même, dans la mesure du possible, on doit recommander des mesures simples telles que l'augmentation de la consommation de fibres, de l'exercice et l'apport hydrique. Lors de chaque examen clinique, les patients doivent être spécifiquement interrogés sur les effets secondaires problématiques induits par les opioïdes. Parallèlement, il faut envisager d'autres causes pour les symptômes de la constipation, telles que l'inactivité, les désordres métaboliques et la prise d'autres médicaments. Bien que les antécédents cliniques soient importants, l'utilisation du BFI est un outil utile pour permettre l'identification de la CIO et surveiller la réponse à une prise en charge particulière.

Il est utile de déterminer si la constipation est liée à l'initiation, à l'augmentation ou un changement de traitement opioïde. Si la constipation n'est pas jugée liée à l'opioïde, alors le passage à une autre classe de laxatifs simples ou l'introduction d'une association telle qu'un stimulant et d'un laxatif émoullient peuvent être appropriés. Si les patients ne répondent pas à ces mesures, un traitement expérimental avec la méthylnaltréxone ou un essai de courte durée d'un antagoniste

des opioïdes est utile. En revanche, si la constipation est considérée comme secondaire au traitement opioïde, la thérapie doit être instaurée avec un antagoniste des opioïdes. Le choix de l'antagoniste spécifique dépend du diagnostic, de l'espérance de vie, de la disponibilité du médicament et de la préférence du patient.

Bien qu'il n'y ait pas de consensus absolu, nous suggérons un examen précoce (pas plus d'un mois) du patient après l'initiation du traitement de la CIO (indépendamment de la fréquence de l'évaluation du traitement de la douleur), bien que cela dépende clairement des ressources locales. Si, à ce stade, le traitement échoue et que le patient est pris en charge en soins primaires, il peut être approprié de l'orienter vers des soins spécialisés/secondaires. Dans ce cas, il est recommandé de passer à un traitement laxatif plus puissant ou à l'ajout de lubiprostone, de linaclotide ou de prucalopride. Si ces mesures n'entraînent pas une amélioration de la constipation, le clinicien doit envisager de passer à un autre opioïde et/ou de changer de voie d'administration. Enfin, en cas d'absence de réponse, il convient d'envisager l'orientation de ces patients vers des centres tertiaires où une évaluation plus détaillée de la physiologie gastro-intestinale (telle que la manométrie ano-rectale ou d'autres tests) peut être effectuée. Ces étapes de traitement, résumées à la Figure 4, s'appuient sur les propositions de Prichard et al., Drewes et al., Nelson et al., Argoff et al., Brenner et al. et Farmer et al.<sup>11,39,45,95-97</sup> Cependant, il est important de souligner que le traitement de la CIO doit toujours être adapté à chaque patient en fonction du profil des symptômes et/ou du tableau clinique global.

### Conclusions

L'utilisation généralisée d'opioïdes a été associée à une augmentation concomitante de la dysfonction intestinale, qui est souvent mal diagnostiquée et mal prise en charge. Un traitement réussi de la CIO et des effets secondaires du traitement par opioïde dépend de son identification. La prise en charge doit reposer sur une approche thérapeutique progressive visant à améliorer les résultats chez ces patients.

### Remerciements<sup>1</sup>

Les auteurs souhaitent remercier la contribution de Viola Andresen, Andrew Davies, Paul Farquhar-Smith, Antoine Lemaire, Juan Perez-Cajaraville, Carlos Jara Sanchez et du professeur Van der Rijt. Tous les auteurs ont contribué à l'article et ont examiné et révisé le manuscrit afin d'assurer l'importance de son contenu intellectuel.

### Déclaration de conflit d'intérêt

A. Farmer déclare avoir reçu des honoraires de Kyowa Kirin et d'Allergan, pendant l'étude. A. Drewes déclare avoir reçu des honoraires de Kyowa Kirin, Astra-Zeneca, Mundipharma et Grünenthal. G. Chiarioni déclare avoir reçu des honoraires de Kyowa Kirin et être membre du comité ano-rectal de la Fondation de Rome. R. De Giorgio déclare avoir reçu des honoraires de Shire, Sucampo, Coloplast et Takeda pendant l'étude. T. O'Brien déclare avoir reçu des honoraires de Mundipharma et d'Astra Zeneca pendant l'étude. B. Morlion déclare avoir reçu des honoraires de Kyowa Kirin, Mundipharma, Pfizer, Shionogi, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Grünenthal. J. Tack déclare avoir reçu des honoraires de Ironwood, Kyowa Kirin, Shionogi, Shire et Takeda pendant l'étude. Tous les auteurs ont reçu des honoraires et des frais de voyage pour avoir assisté aux ateliers (à l'exception de T. O'Brien) financé par Kyowa Kirin.

### Approbation éthique

S'agissant d'une déclaration de consensus, aucune approbation éthique n'a été requise.

### Financement

Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'un organisme de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

### Consentement éclairé

Comme il s'agit d'une déclaration de consensus, aucun consentement éclairé n'a été nécessaire.

### Note

1. La rubrique des remerciements a été modifiée pour inclure le nom du professeur Van der Rijt. Un rectificatif sera publié en ligne.

### Bibliographie

1. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, et al. The opioid crisis: A comprehensive overview. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22: 16.
2. Lee AA and Hasler WL. Opioids and GI motility—friend or foe? *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016; 14: 478–494.
3. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11: S105–S120.
4. O'Brien T, Chrstrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain* 2017; 21: 3–19.
5. Moore RA and McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: Systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1046–R1051.
6. Porreca F and Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: Mechanisms, implications, and management options. *Pain Med* 2009; 10: 654–662.
7. Ketwaroo GA, Cheng V and Lembo A. Opioid-induced bowel dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 344.
8. Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72: 1847–1865.
9. Glare P, Walsh D and Sheehan D. The adverse effects of morphine: A prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2006; 23: 229–235.
10. Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, et al. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 424–e96.
11. Drewes AM, Munkholm P, Simren M, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction—recommendations of the Nordic Working Group. *Scand J Pain* 2016; 11: 111–122.
12. Bell T, Annunziata K and Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: Findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag* 2009; 5: 137–144.
13. Ducrotte P, Milce J, Soufflet C, et al. Prevalence and clinical features of opioid-induced constipation in the general population: A French study of 15,000 individuals. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 588–600.
14. Gupta A, Coyne KS, Datto C, et al. The burden of opioid-induced constipation in younger patients with chronic noncancer pain. *Pain Med* 2018. doi: 10.1093/pm/pny002.
15. Gaertner J, Siemens W, Camilleri M, et al. Definitions and outcome measures of clinical trials regarding opioid-induced constipation: A systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 9–16.
16. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
17. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2009; 155: 11–17.
18. Kurz A and Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649–671.
19. Sternini C, Patierno S, Selmer IS, et al. The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 3–16.
20. Fickel J, Bagnol D, Watson SJ, et al. Opioid receptor expression in the rat gastrointestinal tract: A quantitative study with comparison to the brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 46: 1–8.
21. Galligan JJ and Sternini C. Insights into the role of opioid receptors in the GI tract: Experimental evidence and therapeutic relevance. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 363–378.
22. Sharma SK, Nirenberg M and Klee WA. Morphine receptors as regulators of adenylate cyclase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 590–594.
23. Wood JD and Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 17–28.

24. Kraichely RE, Arora AS and Murray JA. Opiate-induced oesophageal dysmotility. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 601–606.
25. Penagini R, Allocca M, Cantu P, et al. Relationship between motor function of the proximal stomach and transient lower oesophageal sphincter relaxation after morphine. *Gut* 2004; 53: 1227–1231.
26. Sun WM, Read NW and Verlinden M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 34–38.
27. Poulsen JL, Nilsson M, Brock C, et al. The impact of opioid treatment on regional gastrointestinal transit. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 282–291.
28. Nilsson M, Poulsen JL, Brock C, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in healthy volunteers assessed with questionnaires and MRI. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 514–524.
29. Johnson LR and Barrett KE. *Physiology of the gastrointestinal tract*, 4th ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006.
30. Galligan JJ and Akbarali HI. Molecular physiology of enteric opioid receptors. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014; 2: 17–21.
31. Poitras R, Warren D and Oyogoa S. Opioid drugs and stercoral perforation of the colon: Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2018; 42: 94–97.
32. Musial F, Enck P, Kalveram KT, et al. The effect of loperamide on anorectal function in normal healthy men. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 321–324.
33. Poulsen JL, Mark EB, Brock C, et al. Colorectal transit and volume during treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone versus oxycodone plus macrogol 3350. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 119–127.
34. Pasricha PJ, Willis WD and Gebhart GF. *Chronic abdominal and visceral pain: Theory and practice*. 1st ed. Boca Raton, Florida, United States: CRC Press, 2006.
35. Talley NJ. How to do and interpret a rectal examination in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 820–822.
36. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, et al. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10: 209–217.
37. Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 540–551.
38. Knowles CH, Eccersley AJ, Scott SM, et al. Linear discriminant analysis of symptoms in patients with chronic constipation: Validation of a new scoring system (KESS). *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1419–1426.
39. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, et al. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid-induced constipation. *Pain Med* 2015; 16: 2324–2337.
40. Lewis SJ and Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920–924.
41. Rentz AM, Yu R, Muller-Lissner S, et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009; 12: 371–383.
42. Ueberall MA, Muller-Lissner S, Buschmann-Kramm C, et al. 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: 41–50.
43. Bharucha AE, Pemberton JH and Locke 3rd GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 218–238.
44. Black TP, Manolakis CS and Di Palma JA. ‘Red flag’ evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 153–156.
45. Prichard D, Norton C and Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs* 2016; 25: S4–S5. S8–S11.
46. Muller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: A clinical guideline. *Pain Med* 2016; 18: 1837–1863.
47. Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin J Pain* 2012; 28: 373–381.
48. Plaisance L and Ellis JA. Opioid-induced constipation. Management is necessary but prevention is better. *Am J Nurs* 2002; 102: 72–73.
49. Skollerud LM, Fredheim OM, Svendsen K, et al. Laxative prescriptions to cancer outpatients receiving opioids: A study from the Norwegian prescription database. *Support Care Cancer* 2013; 21: 67–73.
50. Pottgård A, Knudsen T, van Heesch K, et al. Information on risk of constipation for Danish users of opioids, and their laxative use. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 291–294.
51. Baron R, Eberhart L, Kern KU, et al. Tapentadol prolonged release for chronic pain: A review of clinical trials and 5 years of routine clinical practice data. *Pain Pract* 2017; 17: 678–700.
52. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11: 492–501.
53. Emmanuel A, Johnson M, McSkimming P, et al. Laxatives do not improve symptoms of opioid-induced constipation: Results of a patient survey. *Pain Med* 2017; 18: 1932–1940.
54. Basilisco G, Marino B, Passerini L, et al. Abdominal distension after colonic lactulose fermentation recorded by a new extensometer. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 427–433.
55. Liu M and Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 48–53.
56. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1569–1584.e2.

57. Irving G, Penzes J, Ramjattan B, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/013) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain* 2011; 12: 175–184.
58. Alvimopan (Entereg) for postoperative ileus. *Med Lett Drugs Ther* 2008; 50: 93–94.
59. Xu LL, Zhou XQ, Yi PS, et al. Alvimopan combined with enhanced recovery strategy for managing postoperative ileus after open abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2016; 203: 211–221.
60. Lowenstein O, Leyendecker P, Lux EA, et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: Results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10: 12.
61. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009; 13: 56–64.
62. Burness CB and Keating GM. Oxycodone/naloxone prolonged-release: A review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs* 2014; 74: 353–375.
63. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9: 1144–1154.
64. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503–3512.
65. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: A randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 531–543.
66. Rauck RL, Hale ME, Bass A, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015; 156: 1660–1669.
67. Food and Drug Administration (FDA). La FDA approuve la nouvelle oxycodone à libération prolongée présentant des propriétés dissuadant toute utilisation abusive, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2014/205777orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/205777orig1s000ltr.pdf) (2014, consulté le 4 avril 2017).
68. European Medicines Agency. Oxynal-Targin et noms associés, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/oxynal-targin-associated-names> (2014, consulté le 4 avril 2017).
69. Dunlop W, Uhl R, Khan I, et al. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: A UK cost-utility analysis. *J Med Econ* 2012; 15: 564–575.
70. Diego L, Atayee R, Helmons P, et al. Methylnaltrexone: A novel approach for the management of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 473–485.
71. Iyer SS, Randazzo BP, Tzanis EL, et al. Effect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms. *Value Health* 2011; 14: 177–183.
72. Siemens W and Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: Review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 401–412.
73. Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003448.
74. Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: A randomized controlled study. *J Pain* 2011; 12: 554–562.
75. Mackey AC, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: e1–e3.
76. Rauck R, Slatkin NE, Stambler N, et al. Randomized, double-blind trial of oral methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2017; 17: 820–828.
77. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370: 2387–2396.
78. Webster L, Dhar S, Eldon M, et al. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain* 2013; 154: 1542–1550.
79. Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomised clinical trial: The long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 771–779.
80. National Institute for Health and Care Excellence. Naloxégol pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes – détermination de l'évaluation finale, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta345/documents/constipation-opioidinduced-naloxegol-final-appraisal-determination-document2> (2015, consulté le 4 avril 2017).
81. Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): Two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 555–564.
82. Tack J, Camilleri M, Cai B, et al. OP284 Patient-reported outcomes with naldemedine long-term treatment of opioid-induced constipation in subjects with chronic non-cancer pain. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: A121.
83. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in

- patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3859–3866.
84. Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1173–1183.
  85. Raschi E and De Ponti F. Lubiprostone: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety and regulatory aspects in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 293–305.
  86. Cryer B, Katz S, Vallejo R, et al. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Med* 2014; 15: 1825–1834.
  87. Jamal MM, Adams AB, Jansen JP, et al. A randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 725–732.
  88. Spierings EL, Brewer RP, Rauck RL, et al. Lubiprostone for opioid-induced constipation does not interfere with opioid analgesia in patients with chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2017; 17: 312–319.
  89. Lee N and Wald A. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, safety and tolerability of linaclotide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 651–659.
  90. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology* 2013; 145: 1334–1346.e11.
  91. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702–1712.
  92. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714–1724. quiz: 1725.
  93. Garnock-Jones KP. Prucalopride: A review in chronic idiopathic constipation. *Drugs* 2016; 76: 99–110.
  94. Sloots CE, Ryck A, Cools M, et al. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2912–2921.
  95. Nelson AD and Camilleri M. Opioid-induced constipation: Advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 121–134.
  96. Brenner DM, Stern E and Cash BD. Opioid-related constipation in patients with non-cancer pain syndromes: A review of evidence-based therapies and justification for a change in nomenclature. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 12.
  97. Farmer AD, Bruckner Holt CE, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 9.

For more information, please contact Manuela Brun  
Tel. +44 (0)207 324 8523 Email. [Manuela.brun@sagepub.co.uk](mailto:Manuela.brun@sagepub.co.uk)  
Website: <http://www.sagepub.co.uk/journals.nav>

Reprinted by:

 **SAGE** [www.sagepublishing.com](http://www.sagepublishing.com)  
Los Angeles | London | New Delhi | Singapore | Washington DC | Melbourne