

Quel est le mode d'utilisation de la naloxone pour traiter la constipation reliée à l'utilisation des opiacés?

Anita Ang

Les opiacés occupent encore de nos jours une place prépondérante dans le traitement de la douleur. Leurs effets bénéfiques sont souvent limités par leurs effets secondaires. Parmi ces derniers, la constipation est fréquemment en cause. Elle est l'une des nombreuses conséquences de la dysfonction du tractus intestinal induite par les opiacés. Non maîtrisée, la constipation peut entraîner certaines complications telles que l'obstruction intestinale menant à des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et à une mauvaise absorption des médicaments. Ces complications ont pour conséquence de nuire à la qualité de vie des patients en plus de prolonger la durée d'hospitalisation. Les moyens pharmacologiques et non pharmacologiques traditionnels s'avèrent souvent insuffisants; d'autres avenues thérapeutiques sont alors à explorer.

L'action des opiacés s'effectue sur trois différents types de récepteurs, soit les récepteurs μ , δ et κ . Ceux-ci sont habituellement stimulés par des agonistes opiacés tant endogènes (endorphines, enképhalines et dynorphines) qu'exogènes (morphine, hydromorphone). La stimulation des récepteurs μ est responsable de l'analgésie, de la dépression respiratoire, de la diminution de la motilité gastro-intestinale, de la sédation et de l'euphorie. On impute également aux récepteurs κ l'analgésie et la diminution de la motilité gastro-intestinale, en plus de la diurèse, de la dysphorie et des effets psychomimétiques. L'activité des récepteurs δ est, quant à elle, peu connue¹.

Les récepteurs opiacés sont distribués tant dans le système nerveux central que périphérique. Les récepteurs μ du système nerveux central sont les principaux récepteurs impliqués dans l'analgésie. La stimulation de ces récepteurs dans le système périphérique permet également, à une moins grande échelle, l'analgésie. On impute plutôt à la stimulation périphérique des récepteurs μ les fonctions du tractus intestinal, telles que la motilité, la sécrétion, l'absorption et la régulation du flot sanguin. Ainsi, ces récepteurs périphériques sont responsables du délai dans la vidange gastrique et de l'inhibition de la motilité de l'intestin grêle et du colon¹.

Une nouvelle approche dans le traitement des effets secondaires gastro-intestinaux des opiacés est d'employer des agents ayant la capacité d'employer des agents antagonistes sélectifs des récepteurs opiacés périphériques. En ce sens, on a employé des antagonistes des récepteurs opiacés par la voie orale, cette voie d'administration pouvant limiter leur absorption systémique^{1,2}. Trois agents, tous des antagonistes tertiaires des récepteurs

opiacés, ont été examinés à cet effet : la naloxone, la naltrexone et le nalméfène. Or, ces molécules étant peu sélectives, elles peuvent être en compétition tant avec les opiacés dans le système nerveux central que dans le tractus intestinal.

La naloxone est la molécule la plus étudiée de nos jours. Elle est indiquée dans le traitement de l'intoxication aux opiacés et de la dépendance aux opiacés et à l'alcool. Son début d'action rapide permet de renverser promptement les effets secondaires, notamment lors de dépression respiratoire^{1,2,3}. On retrouve quelques études portant sur l'usage de la naloxone dans le traitement de la constipation associée aux opiacés.

Dans une étude contrôlée, croisée et à double insu de Kauffmann et coll., on a administré de la naloxone à raison de 0,8 mg ou NaCl 0,9 % aux six heures à six patients recevant de la morphine et ayant une augmentation de la durée du transit dans le caecum et le colon ascendant à la scintigraphie. Ces patients souffraient de constipation depuis au moins 48 heures. On a noté la présence de $3,5 \pm 0,6$ mouvements intestinaux chez les patients sous naloxone contre $3,7 \pm 0,8$ chez les patients recevant la solution saline. Ces résultats étaient par conséquent non significatifs⁴.

Dans une étude de Sykes et coll. regroupant 27 patients cancéreux traités à l'aide d'opiacés, on a déterminé les doses de naloxone à l'aide d'un titrage en fonction de la dose d'opiacés. Les patients ayant reçu moins de 10 % de ces doses quotidiennes d'opiacés (morphine) sous la forme de naloxone n'ont pas obtenu un soulagement adéquat de la constipation. Les auteurs suggèrent alors que certains patients pourraient bénéficier d'une dose quotidienne de naloxone s'approchant à 20 % de la dose quotidienne d'opiacé ou 5 mg (utiliser la plus petite dose des deux). Il est à noter que deux patients recevant de hautes doses de naloxone ont vu leur analgésie renversée⁵.

Dans un même ordre d'idées, une étude par Meissner et coll. effectuant une analyse intra-individuelle de l'effet de la naloxone en prise orale sur la constipation reliée à la

Anita Ang, B. Pharm., M. Sc.,
est pharmacienne en médecine interne
à l'Hôpital Saint-Luc du
Centre hospitalier universitaire de Montréal.

prise d'opiacés chez 22 patients cancéreux a pu démontrer une amélioration des symptômes de constipation et une diminution de l'utilisation de laxatifs. La dose de naloxone était titrée sur une période de quatre jours. On entreprenait le traitement à la naloxone à 3 mg trois fois par jour la première journée, puis à 6 mg trois fois par jour le jour suivant, à 9 mg trois fois par jour la troisième journée et à 12 mg trois fois par jour la quatrième. On arrêta le titrage dès l'apparition de signes de péristaltisme. La dose moyenne utilisée était de 17,5 mg par jour et l'utilisation de la naloxone n'était pas associée à une modification de l'analgésie⁶.

Une dernière étude randomisée, contrôlée à double insu par Liu et coll., visait à évaluer l'effet de faibles doses de naloxone sur la constipation et l'analgésie chez neuf patients. En fait, les patients participant à l'étude recevaient soit la naloxone 4 mg, soit la naloxone 2 mg ou le placebo, et ce, trois fois par jour. Selon les données recueillies, tous les patients ont eu, à différentes échelles, une amélioration des symptômes de constipation (mesurée par la *Constipation Assessment Scale*). Par contre, trois patients ont vu leur analgésie renversée. Cette étude a alors pu mettre en évidence une atteinte du contrôle de l'analgésie par l'utilisation de la naloxone, et ce, même en présence de faibles doses de l'agent⁷.

Bien que les études existantes laissent entrevoir une utilité de la naloxone dans le traitement de la constipation reliée aux opiacés, il n'existe pas un réel consensus sur son mode d'utilisation. De plus, son index thérapeutique étroit complexifie son utilisation en augmentant les risques d'induction de sevrage et de mauvais soulagement de l'analgésie. Certains principes peuvent guider le clinicien. En fait, on doit effectuer un titrage individuel des doses de naloxone utilisées, et une attention particulière doit être portée sur l'apparition des symptômes de sevrage ainsi que sur le maintien de l'analgésie⁷. Il est à noter que les patients dépendants aux opiacés sont encore plus vulnérables au sevrage et à un renversement de l'analgésie⁷.

Il existe deux agents prometteurs, tous deux également des antagonistes des récepteurs μ , dans le traitement de la constipation reliée à l'utilisation des opiacés, soit le méthyl-naltrexone et l'alvimopan. Le méthyl-naltrexone est un antagoniste quaternaire des récepteurs μ . Étant donné sa faible liposolubilité et sa structure moléculaire, il a l'avantage de ne pas traverser la barrière hémato-encéphalique et d'avoir une pauvre absorption systémique^{1,2,3,7}. L'alvimopan a également une structure ne permettant ni son absorption systémique, ni son passage au système nerveux central². Ces agents ne sont pas encore disponibles sur le marché canadien.

Cet article a été écrit dans le cadre d'un stage de résidence au centre d'information de l'Hôpital Saint-Luc.

Pour toute correspondance :

Anita Ang

Département de pharmacie

Hôpital Saint-Luc, CHUM

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : (514) 890-8008, poste 36247

Télécopieur : (514) 412-7382

Courriel : anita.ang.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Friedman JD, Dello Buono FA. Opioid antagonist in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *An Pharmacother* 2001;35:85-91.
2. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction : Pathophysiology and Potential New Therapies. *Drugs* 2003;63 (7): 649-71.
3. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel Dysfunction. *The American Journal of Surgery* 2001;182:11S-18S
4. Kauffman PN, Krevsky B, Malmud LS, Maurer AH, Somers MB, Siegel JA, Fisher RS. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology*. 1988 Jun;94(6):1351-6. PMID: 2834257 [PubMed - indexed for MEDLINE].
5. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 1996 Apr;10(2):135-44. PMID: 8800821 [PubMed - indexed for MEDLINE].
6. Meissner W, Schimidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain*. 2000 Jan;84(1):105-9. PMID: 10601678 [PubMed - indexed for MEDLINE].
7. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jan;23(1):48-53. PMID: 11779668 [PubMed - indexed for MEDLINE].