

Arsenal d'options de traitement - où est la percée?

Nouvelles options dans le traitement de la constipation

Un patient, que j'ai essayé de traiter en vain à cause de sa constipation habituelle pendant des années, arriva un jour radieux dans le cabinet. Il a déménagé au Tessin, où une voisine lui a révélé sa remède miracle: dans la matinée, à jeun, boire un verre d'eau tiède avec une cuillère d'huile d'olive, mais absolument extra vierge – et voilà! Tout va de nouveau comme ça n'allait plus pendant des décennies. Mais qu'est ce qui a vraiment aidé? Était-ce la détente après la retraite, d'autres aliments, les environnements climatique et social différents ou même le remède miracle de la voisine? On ne le sait pas... mais pour certains patients, à qui j'ai recommandé la formule magique (en sachant pertinemment que je suis devenu victime d'une pensée indisciplinée autistique en médecine), cela a aidé, aussi à Zurich dans des circonstances par ailleurs inchangées.

De même, chaque médecin dispose ainsi d'une gamme de traitements contre la constipation efficaces selon sa propre expérience, y compris des conseils sur la quantité de consommation de liquide, d'exercice physique, des recommandations sur l'alimentation et les fibres ainsi que des médicaments éprouvés de longue date.

Dans cette compilation, les options de traitement qui peuvent être utilisées après l'échec de toutes les thérapies mentionnés ci-dessus seront discutées. En ce qui concerne les problèmes de définition et de diagnostic de la constipation, nous faisons référence à l'article "Gestion de la constipation chez les personnes âgées" et «Constipation chronique» dans les numéros 8/2011 et 1/2015 du journal «der informierte arzt». Des constipations peuvent se produire en tant que troubles fonctionnels primaires ou secondaires à la suite d'autres maladies dont le traitement peut amener la disparition de la constipation. En termes physiopathologiques, les constipations peuvent se produire à la fois dans le temps de transit intestinal normal ou prolongé et également dans les troubles de la vidange. Une partie obligatoire de l'examen d'une constipation nouvellement apparue ou chronique est la palpation rectale. Ainsi que, en particulier chez les patients de plus de 50 ans, une vérification par une coloscopie a été réalisée dans les dernières années. Des médicaments peuvent être à l'origine de la constipation. Particulièrement la polymédication fréquente dans le traitement de personnes âgées comprend souvent des médicaments avec un effet secondaire de constipation. Ainsi, les opiacés réduisent la motilité intestinale, augmentent l'absorption du fluide, réduisent la sécrétion de fluide intestinal et augmentent le tonus du sphincter anal.

Macrogol

Après que les solutions contenant du polyéthylène glycol (PEG) - ou respectivement du Macrogol ont été employé avec succès dans la préparation de l'intestin avant une coloscopie, il était évident



Dr Hans Kaspar Schulthess
Zurich

d'utiliser ce médicament à petites doses quotidiennes pour traiter la constipation. Dans la plus grande méta-analyse publiée à ce jour (1), le PEG s'est avéré efficace selon des études de haute qualité en augmentant le nombre de selles hebdomadaires de 2.34 purges supplémentaires par rapport au placebo et de 1.65 par rapport à la lactulose. Les préparations avec ou sans électrolytes supplémentaires réussissent aussi bien (2). Les principaux effets secondaires comprennent des douleurs abdominales (4.5% contre 0% pour le placebo) et la diarrhée (3).

Prucaloprid (Resolor®)

Le Prucaloprid est recommandé comme un médicament de réserve pour la constipation chronique idiopathique réfractaire. Il s'agit, en tant que gastrokinétique, d'un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur de la 5-HT₄, qui en tant que successeur du Tegaserod (Zelmac®) est supposé avoir moins d'effets secondaires cardiaques. Les patients doivent être informés du fait que souvent (20%) des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées ou des diarrhées peuvent se produire après la première dose. Ces effets disparaissent généralement à nouveau malgré la poursuite du traitement. Diverses études semblaient prouver cette efficacité chez des patients plus jeunes et plus âgés (> 65 ans) au cours d'une période de 4 resp. 12 semaines d'étude (4, 5). Ces résultats sont contredits par l'étude la plus récente, qui visait à soutenir l'efficacité du Prucalopride sur une durée de 24 semaines (6). A la surprise des auteurs, une différence significative n'a pas été observée chez les 361 patients étudiés, ni en ce qui concerne l'efficacité, ni les effets secondaires. Malgré différentes réanalyses des résultats et de la comparaison des caractéristiques de base des populations de l'étude, les auteurs ne peuvent pas expliquer le résultat inattendu. En outre, il n'y a pas de données suffisantes chez les hommes pour évaluer l'efficacité et la sécurité, de sorte que le médicament ne doit être utilisé uniquement avec modération critique dans des situations désespérées sur une courte période.

Limitatio:

La thérapie avec Resolor® n'est prévue que pour des femmes (>18 ans) seules qui n'ont pas répondu au traitement avec au moins 2 laxatifs de différentes classes sur une période d'au moins 9 mois. Si

après 4 semaines, le traitement n'était pas réussi (augmentation de la fréquence des selles d'au moins une défécation spontanée par semaine), le médicament devait être arrêté. La durée de traitement maximale est de 12 semaines. Prix: 28 pilules x 1 mg = 67.15 CHF, 28 pilules x 2 mg = 99.65 CHF)

Lubiprostone (Amitizia®)

Le Lubiprostone est un dérivé des prostaglandines qui stimule la sécrétion d'ions de chlorure dans l'intestin et qui conduit donc à un flux passif de sodium et d'eau dans l'intestin, ce qui augmente le péristaltisme et réduit le temps de transit intestinal. Plusieurs études menées en double aveugle randomisées contrôlées contre placebo ont montré un effet chez les patients souffrant de constipation chronique, de constipation prédominante du syndrome du côlon irritable (IBS-C) et de la constipation induite par les opiacés sans effets secondaires graves (7). Cependant, une nausée légère à modérée survient dans jusqu'à 30% des cas. Un autre effet secondaire notable est la dyspnée qui survient, chez un maximum de 2.5% des patients, moins d'une heure après la prise du premier comprimé, mais ne dure que quelques heures, et généralement revient après la prise de nouveaux comprimés. Le mécanisme est inconnu, il se pourrait que le phénomène soit induit par la sécrétion de chlorure de l'épithélium respiratoire. Le Lubiprostone est approuvé pour le traitement de la constipation idiopathique chronique chez les adultes âgés de plus de 18 ans et pour le traitement de la constipation induite par les opiacés. Pour les deux indications, une dose de 2 fois 24 microgrammes par jour d'utilisation est recommandée. La FDA a également approuvé le Lubiprostone à une dose de 2 fois 8 microgrammes pour le traitement de l'IBS-C, où l'efficacité chez les hommes n'a pas été établie. Les études jusqu'à 13 mois montrent une bonne tolérance à long terme. Pendant la grossesse et l'allaitement le médicament ne doit pas être administré.

Limitatio:

La thérapie avec Resolor® n'est prévue que pour des femmes (>18 ans) seules qui n'ont pas répondu au traitement avec au moins 2 laxatifs de différentes classes sur une période d'au moins 9 mois. Si après 4 semaines, le traitement n'était pas réussi (augmentation de la fréquence des selles d'au moins une défécation spontanée par semaine) le médicament devait être arrêté. La durée de traitement maximale est de 12 semaines. Prix: 28 pilules x 1 mg = 67.15 CHF, 28 pilules x 2 mg = 99.65 CHF)

Linacotide (Constella®)

La Linacotide est un agoniste non-résorbable du récepteur de la guanylate cyclase C (GC-C) avec des propriétés viscérales analgésiques et sécrétoires (8) qui est apparenté à certaines toxines de souches pathogènes d'E. coli responsables de diarrhée. Il est approuvé en Suisse pour le traitement symptomatique de la forme modérée à sévère de l'IBS-C chez les adultes. La substance a été uniquement testée dans quelques études randomisées pour un maximum de six mois. Les comparaisons ont été faites seulement contre le placebo, mais pas contre les autres laxatifs. Les effets systémiques secondaires sont mineurs grâce à l'absence d'absorption de la substance. Cependant, chez 20% des patients traités, des diarrhées se produisent à la suite du principe de la thérapie, celles-ci peuvent être sévères et persistantes et peuvent également provoquer une hypovolémie et une hypokaliémie chez les individus

sensibles (9). Une méta-analyse récente conclut que la preuve de l'efficacité était modérée, qu'elle était faible pour la qualité de vie des patients atteints de l'IBS, mais élevée pour la diarrhée comme effet secondaire (10). La Linacotide peut donc actuellement seulement être décrit comme laxatif coûteux sans avantages sur les laxatifs de première ligne établis (9). Prix: 28 pilules = 94.35 CHF, 90 pilules = 229.45 CHF

Naloxegol (Movantik®)

Le Naloxegol est un dérivé pégylé de la Naloxone, un antagoniste du récepteur μ -opioïde avec action périphérique qui a, grâce à la pégylation, une biodisponibilité orale plus élevée et ne peut pas surmonter la barrière hémato-encéphalique. Dans les essais contrôlés par placebo, une bonne activité pouvait être documentée avec une bonne tolérance à long terme et sans nuire aux effets analgésiques des opiacés (11). La substance a été approuvée aux États-Unis et en Europe. En Suisse, à l'heure actuelle, elle se trouve dans l'état d'enregistrement pour le traitement de la constipation induite par les opiacés. Pour l'instant, on peut se référer comme une alternative, à une combinaison fixe de l'Oxycodone et de la Naloxone (Targin®) en vente dans le commerce en Suisse. Il y a aussi la possibilité de la combiner avec l'antagoniste Méthylal-trexone (Relistor®) agissant uniquement en périphérie mais qui reste à être administré par voie parentérale.

Le traitement antibiotique de l'IBS-C?

Il est remarquable de noter la relation entre la flore intestinale et la fonction intestinale, en particulier entre la détection de la flore méthanogène et la constipation (12). Dans une étude en double aveugle randomisée contre placebo, il a été montré que le symptôme de constipation chez les patients méthanopositifs peut être nettement amélioré par une thérapie de combinaison avec de la néomycine et de la Rifaximine comparée à une monothérapie avec de la néomycine. Il a également été remarqué qu'un test respiratoire au méthane négatif après la thérapie est associé à un nombre de constipation significativement moindre par rapport à un test positif persistant. Ces données ne sont pas encore concluantes, mais elles ouvrent de nouvelles perspectives.

La thérapie de biofeedback (BFT)

Le traitement des troubles de la défécation lors d'une dyssynergie entre la paroi abdominale et la musculature du plancher pelvien se compose principalement d'une BFT dont l'efficacité supérieure à un traitement avec laxatifs a été démontrée dans plusieurs études, par exemple PEG (13). D'ordinaire, 4 à 6 séances d'une durée d'une heure sont nécessaires au cours desquelles une amélioration de la coordination recto-anale par conditionnement neuromusculaire peut être atteinte et la prise de conscience des selles et la compliance rectale peuvent être augmentées en utilisant un entraînement de la sensibilité (14). Dans une observation de 347 patients après BFT, une réponse initiale à 72% a été documentée dans laquelle des patients avec la maladie de Parkinson ont également été traités. Ces derniers, en tant que non-répondeurs, ont tiré le résultat vers le bas. Chez les 103 patients qui ont été suivis pendant plus de 6 mois, les effets initiaux de la BFT restaient pendant une durée médiane de 44 mois pour 82.5% (15). La qualité du traitement est essentielle pour le succès de la thérapie, ce qui est pratiquement uniquement disponible dans les grands centres.

La stimulation nerveuse sacrale

Les patients avec une prolongation marquée du temps de transit intestinal à la suite d'une neuropathie sous-jacente ne répondent souvent à aucune régulation médicale de la selle. Avec eux, une neuromodulation, respectivement une SNS, semble s'affirmer comme une thérapie prometteuse. Dans une méta-analyse de 10 études chez les adultes et 3 études chez les enfants (16), il a pu être prouvé que la stimulation à l'essai a réussi dans 42 à 100% des cas, et que, après une observation d'une moyenne de 28 mois, chez 85% des patients définitivement traités, une amélioration de la constipation, de la qualité de vie et de la satisfaction a été obtenue.

Dr Hans Kaspar Schulthess

Neuhausstrasse 18
8044 Zurich
schulthess_hk@swissonline.ch

Cet article est une version actualisée et traduite de la revue
«der informierte arzt» numéro 7/2015.

Messages à retenir

- ◆ L'arsenal d'options de traitement des constipations de gravité variable a considérablement augmenté au cours des dernières années
- ◆ Cependant, une avancée majeure est encore à venir

Références:

1. Belsey JD et al. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):944-55
2. Seinela L et al. Comparison of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of constipation in elderly institutionalized patients: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Drugs Aging* 2009;26(8):703-13
3. Chapman RW et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108(9):1508-15
4. Müller-Lissner S et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(9):991
5. Camilleri M et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358(22):2344-54
6. Piessevaux H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(6):805-15
7. Wilson N et al. Lubiprostone in constipation: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6(2):40-50
8. Layer P et al. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(4):371-84
9. Linaclotide. A bacterial enterotoxin derivative with a laxative action, nothing more. *Prescrire Int* 2014;23(155):285-8
10. Atluri DK et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(4):499-509
11. Garnock-Jones KP. Naloxegol: a review of its use in patients with opioid-induced constipation. *Drugs* 2015;75(4):419-25
12. Pimentel M et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2014;59(6):1278-85
13. Ma-Mu-Ti-Jiang A et al. Biofeedback-guided pelvic floor exercise therapy for obstructive defecation: An effective alternative. *World J Gastroenterol* 2014;20(27):9162-9
14. Lee YY. What's New in the Toolbox for Constipation and Fecal Incontinence? *Front Med (Lausanne)* 2014;1:5 eCollection 2014
15. Lee HJ. Long-term efficacy of biofeedback therapy in patients with dyssynergic defecation: results of a median 44 months follow-up. *Neurogastroenterol Motil* 2015 Mar 25. doi: 10.1111/nmo.12552. [Epub ahead of print]
16. Thomas GP et al. Sacral nerve stimulation for constipation. *Br J Surg* 2013;100(2):174-81