

# Constipation liée aux opioïdes pour une douleur non cancéreuse : la méthylaltréxone utile ?

**Analyse :** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL et G. Hans, Pijnklinik, UZ Antwerpen

**Référence :** Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylaltréxone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;12:554-62.

## Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de la méthylaltréxone pour traiter la constipation liée aux opioïdes chez des patients avec douleur chronique non cancéreuse ?

## Contexte

Les opioïdes provoquent généralement une constipation, sans tolérance progressive contrairement à d'autres effets indésirables (nausées, vomissements) avec ces médicaments. La méthylaltréxone, antagoniste sélectif des récepteurs  $\mu$  aux opioïdes, administrée par voie sous-cutanée, possède l'indication traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. Pour l'enregistrement de cette indication, les études ont inclus majoritairement des patients en fin de vie et espérance de vie limitée<sup>1</sup>. Les opioïdes sont cependant de plus en plus fréquemment utilisés dans des douleurs chroniques non cancéreuses<sup>2</sup>. Une nouvelle RCT avec la méthylaltréxone concerne des patients prenant des opioïdes pour une douleur chronique non cancéreuse.

## Résumé de l'étude

### Population étudiée

- 460 patients  $\geq 18$  ans, souffrant d'une douleur chronique ( $\geq 2$  mois) traitée par opioïdes depuis  $\geq 1$  mois ( $> 50$  mg/j depuis  $\geq 14$  jours), ayant moins de 3 selles spontanées (selles survenant sans recours à un laxatif dans les 24 heures précédentes - SSSR) par semaine et avec au moins 1 des signes et symptômes suivants : selles dures ou fragmentées, effort pour déféquer ou sensation de défécation incomplète
- douleur chronique : lombalgies (60,4%), arthrose (8%), fibromyalgie (6,5%) et, moins fréquemment, cervicalgies, douleur des membres inférieurs, céphalées (y compris migraines), neuropathies, etc.
- critères d'exclusion : maladie intestinale inflammatoire dans les 6 mois précédents, occlusion ou impaction intestinale documentée, anamnèse de rectorragies non liées à des hémorroïdes ou à des fissures, de cancer dans les 5 ans, de constipation chronique avant la morphinothérapie, d'abus d'alcool ou de drogue dans l'année précédente, en cas de prise précédente de méthylaltréxone.

### Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique
- intervention : A. méthylaltréxone (MN) sous-cutanée 12 mg 1x/j tous les jours (MN QD, n=150), ou B. tous les 2 jours avec placebo l'autre jour (MN 1j/2, n=148), ou C. un placebo (n=162) ; 1 injection quotidienne pour tous les participants
- seul autre laxatif autorisé en cours d'étude : bisacodyl (max 4 co en 1 fois par 24 h) en cas d'absence de selles durant 3 jours
- 4 semaines d'étude.

### Mesure des résultats

- critères de jugement primaires (séquentiels) : proportion de patients avec 1 selle spontanée (SSSR) dans les 4 heures post administration, pourcentage d'injections efficaces (SSSR dans les 4 heures) par patient
- critères de jugement secondaires : délai de SSSR post injection, modification de SSSR par semaine, amélioration au **Bristol Stool Form Scale** scores, pour les efforts de défécation (score de 0 à 4) et la sensation de défécation incomplète (0 ou 1)
- autres critères : intensité de la douleur, arrêt des opioïdes, qualité de vie (PAC-QoL)
- analyse en **ITT modifiée** (prise d'au moins 1 dose).

### Résultats

- 388 patients traités au terme de la RCT (=84%)
- critères primaires :
  - ~ SSSR dans les 4 heures post injection : 34,2% avec la méthylaltréxone (moyenne des bras A + B) et 9,9% sous placebo,  $p < 0,001$ , **NST 4**
  - ~ pourcentage d'injections suivies d'une SSSR : 28,9% pour le groupe A (MN QD), pour le groupe B (MN 1j/2) 30,2% le jour d'administration de MN et 9,3% le jour d'administration du placebo et 9,4% pour le groupe C (placebo), soit différences significatives MN versus placebo ( $p < 0,001$ )
- critères secondaires :
  - ~ délai pour la première SSSR : 46% sous MN dans les 24 h versus 25,3% sous placebo
  - ~ nombre de SSSR par semaine : 3,1 sous MN QD ( $p < 0,001$  vs placebo), 2,1 sous MN 1j/2 ( $p = 0,01$  vs placebo) et 1,5 sous placebo
  - ~ nombre de patients avec  $\geq 3$  SSSR par semaine : 58,7% sous MN QD (NST 5), 45,3% sous MN 1j/2 (NST 14), 38,3% sous placebo
- autres : PAC-QoL : amélioration moyenne plus importante vs valeurs initiales sous MN : 0,74 sous MN QD, 0,59 sous MN 1j/2, 0,39 sous placebo
- sécurité : effets indésirables plus fréquents sous méthylaltréxone : douleur abdominale (principal motif de sortie d'étude), diarrhée, nausées, hyperhidrose.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'ils présentent des données montrant que l'administration de méthylaltréxone 12 mg en sous-cutané tous les jours ou tous les 2 jours soulage significativement une constipation induite par les opioïdes (CIO) et est généralement bien tolérée chez des patients présentant une douleur chronique non cancéreuse. Ces résultats permettent d'élargir l'efficacité d'un tel traitement de la CIO chez des patients avec une maladie fort évoluée à une population plus large.

**Financement de l'étude :** firme Wyeth, acquise par la firme Pfizer en 2009 ; la firme Pfizer (commercialisant la méthylaltréxone) a financé la rédaction du manuscrit et le support éditorial.

**Conflits d'intérêt des auteurs :** 6 des 8 auteurs sont employés par la firme Pfizer.

### Considérations sur la méthodologie

Cette étude présente des aspects méthodologiques adéquats : calcul de l'échantillon pour une puissance de 95% pour les 2 critères primaires, randomisation avec séquence d'attribution et **secret d'attribution** corrects. Le choix des critères de jugement, par contre, prête à discussion : défécation dans les 4 heures post injection et pourcentage d'injections suivies de défécation dans les 4 heures. Il s'agit de 2 critères d'efficacité « immédiate » alors qu'il s'agit d'une affection typiquement chronique. La durée très courte de l'étude, 4 semaines, est beaucoup trop courte pour un problème de (très) longue durée (durée médiane de la constipation > 58 mois pour les patients inclus dans l'étude).

### Interprétation des résultats

La population de cette étude est constituée de patients présentant une douleur chronique, et traités par morphine orale à la dose moyenne de 150 mg (écarts de 7,2 à 1 334,3 mg) par jour, avec en moyenne 1 seule selle spontanée par semaine. Les traitements laxatifs précédents l'inclusion ne sont pas décrits, leur efficacité non plus, et ils doivent être arrêtés pendant l'étude.

La nature de la douleur chronique est fort hétérogène (*voir résumé*). La prescription d'opioïdes ne paraît également pas toujours, a priori, particulièrement appropriée, par exemple en cas de migraine/céphalée.

Comme souligné au paragraphe précédent, l'évaluation concerne en premier lieu (critères primaires) le résultat « immédiat » de l'injection. Pour le critère plus utile pour le praticien, le nombre de patients avec au moins 3 selles spontanées par semaine, la différence en valeur absolue est de 20,4% de patients en plus sous MN QD (NST de 5) et de 7% sous MN 1j/2 (NST 14) versus placebo. La méthylaltréxone n'a qu'un effet passager sur les récepteurs gastro-intestinaux, en antagonisme avec les opioïdes, les opioïdes reprenant ensuite leur effet « constipant ». La méthylaltréxone a donc un effet répété à chaque administration mais non réellement « chronique » au sens de maintenu.

Pour la qualité de vie, sous méthylaltréxone la différence versus valeur initiale ainsi que la différence MN versus placebo n'atteignent pas le seuil de pertinence clinique généralement admis de 1 point pour la PAC-QoL.

Le problème majeur est l'absence de comparaison avec un traitement par laxatifs optimisés, ce qui ne permet pas de déterminer la pertinence clinique de ce médicament dans un contexte de douleur chronique non maligne.

### Autres études

Plusieurs médicaments sont à l'étude ou sur le point d'être commercialisés pour le traitement de la constipation chronique, mais pas pour la constipation liée aux opioïdes. La méthylaltréxone est par contre indiquée dans la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, avec réponse insuffisante aux laxatifs. Dans ce type de population, une étude a montré<sup>3</sup> une efficacité limitée de la MN, sur 2 semaines de traitement, chez des patients avec pathologie terminale (environ 60% de cancers), la méthylaltréxone entraînant significativement plus souvent qu'un placebo une défécation dans les 4 heures. Davantage de patients ont au moins 3 selles par semaine sous MN (68%) que sous placebo (45%,  $p=0,009$  pour la différence), différence un peu plus favorable que dans cette étude-ci en cas de douleur chronique, mais avec le même pourcentage d'effets favorables d'un placebo. Une méta-analyse de la Cochrane évaluant l'efficacité des laxatifs et de la

MN pour la constipation en soins palliatifs<sup>4</sup> confirme l'absence d'étude valide comparant différents laxatifs, et l'intérêt possible de la MN versus placebo, pour son effet « immédiat » tout en soulignant que sa sécurité est mal établie. Une association fixe d'un opioïde (chlorhydrate d'oxycodone) avec un agoniste des récepteurs morphiniques (naloxone) est également proposée. L'agence d'évaluation écossaise estime que le bénéfice clinique de cette association (coûteuse) n'est pas certain versus adjonction d'un traitement laxatif correct à un opioïde<sup>5</sup>.

### Effets indésirables

Dans l'étude chez des patients en phase terminale<sup>3</sup>, les effets indésirables les plus fréquents de la méthylaltréxone sont les douleurs abdominales, la flatulence, les nausées, la fièvre et les troubles d'équilibre. Dans cette étude en cas de douleur chronique non cancéreuse, ce sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées et l'hyperhidrose qui sont plus fréquentes. La pharmacovigilance canadienne a signalé des perforations digestives chez des patients ayant reçu de la méthylaltréxone<sup>6</sup>, davantage exposés en cas d'atteinte de la paroi intestinale (cancer, ulcère), de syndrome d'Ogilvie (dilatation colique sans ostacle), et de prise de médicaments exposant au risque de perforation (bévacizumab, AINS). La synthèse de la Cochrane<sup>4</sup> souligne la possibilité de survenue d'effets indésirables sévères : douleur abdominale, diarrhée sévère avec déshydratation et collapsus cardiovasculaire (1 cas).

### Conclusion de Minerva

Cette étude montre l'efficacité à court terme d'une injection sous-cutanée de méthylaltréxone chez des patients adultes avec douleur chronique non cancéreuse, traités par opioïde provoquant une constipation. Elle n'apporte pas de comparaison versus traitement laxatif optimisé (et surtout préventif, instauré dès le début de l'administration d'opioïdes).

### Pour la pratique

Nous avons déjà insisté sur les usages inadéquats ou aberrants des opioïdes en cas de douleurs chroniques, avec risque d'addiction<sup>2</sup>. Les consensus<sup>7</sup> et guidelines actuels<sup>8</sup> recommandent d'instaurer un traitement préventif de la constipation dès l'instauration d'un traitement opioïde. En cas de constipation sous opioïdes c'est une association d'un laxatif stimulant et d'un laxatif osmotique qui est recommandée<sup>8</sup>. Suivant les résultats d'une méta-analyse plus récente<sup>4</sup>, la méthylaltréxone en SC pourrait avoir un intérêt à court terme (non évalué à moyen et à long terme) en cas d'échec des laxatifs chez des patients sous opioïdes et en phase terminale mais sa sécurité reste à évaluer à moyen et long terme ainsi que son retentissement éventuel sur la sédation de la douleur. Cette étude-ci montre un intérêt possible de la méthylaltréxone en SC en cas de constipation sous opioïde administré pour une douleur chronique mais avec les mêmes limites que chez les patients en phase terminale. La praticabilité de ce traitement (injection SC quotidienne) et son prix élevé (non remboursable hors soins palliatifs) sont des obstacles importants.

Références : voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)