

Efficacité et profils d'effets secondaires du lactulose, du docusate sodique et des sennosides par rapport à ceux du PEG dans la constipation induite par les opioïdes : examen systématique

par Teresa Ruston, Kathleen Hunter, Greta Cummings et Adriana Lazarescu

Abrégé

La constipation induite par les opioïdes (CIO) est un effet secondaire du traitement aux opioïdes qui peut avoir une incidence sur la qualité de vie, la fidélité au traitement, la morbidité, voire la mortalité.

Objectifs: Mener des recherches afin de savoir si le docusate sodique, les sennosides et le lactulose ont une efficacité et des profils d'effets secondaires équivalents à ceux du polyéthylène glycol (PEG) dans la prise en charge de la CIO chez les adultes.

Méthodologie: Un examen systématique a été réalisé. Des essais cliniques aléatoires auprès d'adultes prenant des opioïdes pour leur douleur d'origine cancéreuse et non cancéreuse étaient pris en considération s'ils satisfaisaient aux critères d'inclusion.

Conclusions: L'agrégation statistique était impossible puisqu'aucune étude ne satisfaisait aux critères d'inclusion. Des essais cliniques aléatoires de grande envergure et dotés de beaucoup de ressources sont faisables. Des définitions normalisées de la CIO faciliteraient la réalisation de ces études et en rehausseraient la validité interne et externe. De nouvelles recherches sont vivement encouragées.

Information sur les auteurs



Teresa Ruston, inf., I.P., M.Sc.inf., CSIO(C), Hôpital Royal Alexandra, Alberta Thoracic Oncology Program/Chest Medicine Clinic, Room 4505 Children's Centre, Hôpital Royal Alexandra, 10240 Kingsway Ave., Edmonton, AB T5H 3V9.

Téléphone: (780) 735-3972; Télécopieur: (780) 735-3971; Courriel: Teresa.Ruston@albertahealthservices.ca



Kathleen Hunter, inf., I.P., Ph.D., CSIG(C), NCA, Professeure agrégée, infirmière praticienne, professeure auxiliaire adjointe, Faculté de médecine, Division de la médecine gériatrique, Faculty of Nursing Level 3, Edmonton Clinic Health Academy, 11405 87 Ave., University of Alberta, Edmonton, AB T6G 1C9.

Téléphone: (780) 492-8941; Télécopieur: (780) 492-2551; Courriel: kathleen.hunter@ualberta.ca



Greta Cummings, inf., Ph.D., MACSS, Professeure, Faculty of Nursing Level 3, Edmonton Clinic Health Academy, 11405 87 Ave., University of Alberta, Edmonton, AB T6G 1C9

Téléphone: (780) 492-8703; Télécopieur: (780) 492-2551; Courriel: greta.cummings@ualberta.ca



Adriana Lazarescu, M.D., FRCPC, Professeure adjointe, Division de gastroentérologie, 2-30A Zeidler-Ledcor, 130 University Campus, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2X8

Téléphone: (780) 248-1498; Courriel: adriana.lazarescu@ualberta.ca

Introduction

La constipation induite par les opioïdes (CIO) est un effet secondaire désagréable et généralisé du traitement aux opioïdes. Alors que de 2-10% de la population générale souffre de constipation (Caraccia-Economou, 2006), selon certains rapports, la constipation associée à l'utilisation d'opioïdes atteint jusqu'à 90 % parmi les patients ayant une douleur d'origine non cancéreuse (Panchal, Muller-Schwefe & Wurzelmann, 2007), et jusqu'à 95 % chez les patients dont la douleur est d'origine cancéreuse (Woolery et al., 2008). Étant donné que les opioïdes sont prescrits pour divers troubles douloureux, y compris la douleur d'origine cancéreuse, la douleur d'origine non cancéreuse et les programmes de prise en charge de la drogue (p. ex. méthadone), la CIO est un problème clinique prévalent qui touche des patients et ce, quel que soit leur âge, leur sexe ou leur statut socio-économique. En outre, comme les opioïdes constituent la norme de soins pour la prise en charge de la douleur allant de modérée à sévère selon l'échelle analgésique de l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 2011), la CIO est un enjeu clinique d'envergure mondiale. Enfin, la détresse associée à la CIO chez les patients touchés peut avoir une incidence sur la fidélité au traitement (Panchal et al., 2007), la qualité de vie (Hjalte, Berggren, Bergendahl & Hjortsberg, 2010), la morbidité (Hawley & Byeon, 2008; Panchal et al., 2007; Woolery et al., 2008), voire la mortalité (Hawley & Byeon, 2008).

Définition

Il n'existe aucune définition largement reconnue de la CIO. Cela fait que le traitement de cette affection clinique repose sur une faible quantité de données cliniques probantes et sur des recherches peu rigoureuses. Par contre, les chercheurs étudiant la constipation fonctionnelle et chronique et même le syndrome du côlon irritable ont donné une définition approfondie de ces affections cliniques notamment la fréquence des selles et des signes et symptômes associés (Lee-Robichaud, Thomas, Morgan & Nelson, 2010; Rome Foundation, 2006). Ces définitions en améliorent la détection précoce, le diagnostic et en fin de compte, le traitement approprié.

La reconnaissance des signes et des symptômes de la CIO a permis de cerner une condition bien décrite mais non exhaustive baptisée « dysfonction intestinale induite par les opiacés » (DIO). Cette dernière se caractérise par des selles dures et sèches, des efforts d'expulsion, une sensation d'évacuation incomplète, un ballonnement, une distension abdominale, et enfin, un reflux gastro-œsophagien accru (Pappagallo, 2001). Cependant, la constipation s'accompagne fréquemment de ces autres signes et symptômes: douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit et maux de tête (Woolery et al., 2008). De plus, la DIO ne précise pas la fréquence du passage des selles. Aux fins du présent article, nous définissons la CIO comme étant un traitement actif aux opioïdes en combinaison avec au moins un des éléments suivants: selles dures dont l'évacuation est difficile, efforts d'expulsion à la défécation et moins de trois selles par semaine. En outre, il est possible que des symptômes associés tels que ceux décrits ci-dessus soient présents ou non.

Pathophysiologie

Plusieurs mécanismes sont responsables des effets constipants des opioïdes. Leur effet cumulatif est une constipation caractérisée par des selles dures et sèches, un temps de transit prolongé et une vidange gastrique inefficace. La fixation des opioïdes aux récepteurs des intestins et du système nerveux central inhibe la libération d'acétylcholine au niveau du plexus myentérique, ce qui a un effet inhibiteur sur le potentiel neuronal (Camilleri, 2011). Une réduction du péristaltisme survient peu après l'administration d'un opioïde, et les effets constipants ultérieurs sont liés à la dose (Woolery et al., 2008). Cela accroît le temps de transit du contenu intestinal, ce qui augmente la réabsorption d'eau et la formation de fécalomes (Pappagallo, 2001). La CIO se complique encore du fait de la diminution des sécrétions intestinales, gastriques, biliaires et pancréatiques. Enfin, une hausse du tonus du sphincter anal et une diminution du réflexe d'évacuation mettent fin à la coordination exigée pour une vidange efficace du côlon (Wood & Galligan, 2004).

Traitement

Du fait de la rareté des données probantes pouvant orienter la pratique, les interventions pharmacologiques sont fréquemment effectuées par tâtonnements lesquels peuvent aboutir à des résultats négatifs. Si le patient ne reçoit pas un soulagement rapide, cela peut entraîner une fidélité amoindrie au traitement à base d'opioïde, une moindre qualité de vie et une morbidité et/ou une mortalité accrue(s). Les patients signalaient qu'ils préféreraient éprouver de la douleur plutôt que d'être constipés (Panchal et al., 2007). Il s'ensuit que certains d'entre eux préféreraient éprouver de la douleur plutôt que de poursuivre leur traitement à base d'opioïde (Choi & Billings, 2002). Comme on pouvait le prévoir, les patients signalent également une plus mauvaise qualité de vie à mesure qu'empire la constipation et ses symptômes (Hjalte et al., 2010).

De plus, en comparaison avec leurs homologues non touchés par la constipation, les patients constipés recevant un traitement aux opioïdes pendant plus de six mois sont plus susceptibles de consulter leur médecin, de s'absenter du travail, de juger que leur rendement au travail était altéré et d'avoir des symptômes qui réduisaient leur capacité à participer à des activités de la vie quotidienne (Annunziata & Bell, 2006). Pour terminer, la constipation obstructive provoquant une occlusion intestinale menaçant le pronostic vital peut exiger une hospitalisation voire une chirurgie invasive, lesquelles peuvent entraîner de longs séjours à l'hôpital (McNicol, Boyce, Schumann & Carr, 2008; Pappagallo, 2001).

Les stratégies actuelles de prise en charge de la CIO comprennent des moyens non pharmacologiques et pharmacologiques. Les stratégies non pharmacologiques incluent notamment l'exercice, une consommation accrue de fibres alimentaires et de liquides ainsi qu'un horaire régulier de défécation (Pappagallo, 2001). Les régimes habituels d'essai par tâtonnements comprennent l'emploi de sennosides et de docusate sodique de deux à trois fois par jour. Si ces médicaments s'avèrent inefficaces, on utilise du lactulose, des granulés de polyéthylène glycol (PEG), des laxatifs oraux (Fleet), des lavements et des suppositoires (Swegle & Logemann, 2006). Le tableau 1 présente le mécanisme d'action, les bienfaits et les effets secondaires des laxatifs examinés dans le cadre de cette étude.

Objectif

Un récent examen systématique réalisé par Lee-Robichaud, Thomas, Morgan et Nelson (Lee-Robichaud et al., 2010) démontre l'efficacité clinique supérieure du PEG par rapport au lactulose chez les enfants et les adultes atteints de *constipation chronique*. Nous voulions donc faire des recherches pour savoir si le PEG était réellement d'une efficacité supérieure par rapport au docusate sodique, aux sennosides et au lactulose en cas de CIO afin d'élaborer des

Catégorie	Exemple	Action	Bienfait	Effets secondaires
Détergent	Docusate sodique (Colace®) et docusate calcique (Surfak®)	Faciliter la combinaison de matières aqueuses et grasses (Woolery et al., 2008)	Ramollir les selles (Woolery et al., 2008)	
Osmotique/salin	Lactulose et sorbitol	Les ions ou molécules mal absorbés créent un gradient osmotique local à l'intérieur de la lumière intestinale (Woolery et al., 2008) Le péristaltisme est stimulé par la pression accrue due à la réabsorption de liquide et d'électrolytes et à la baisse du pH intestinal dans le côlon (Lee-Robichaud et al., 2010)	Stimule le péristaltisme en augmentant la pression (Woolery et al., 2008)	Anomalies électrolytiques (Woolery et al., 2008) Des altérations de la flore intestinale peuvent causer ballonnements, flatulence, colique et diarrhée excessive (Lee-Robichaud et al., 2010)
Laxatif iso-osmotique	Polyéthylène glycol (PEG) Dose standard avec électrolytes (Golytely® et Colytely®); à faible dose sans électrolytes (PEG 3350, Miralax®)	Les laxatif iso-osmotiques sont physiologiquement inertes—ils ne sont ni absorbés ni métabolisés dans les intestins. Inhibent l'absorption de l'eau des selles dans le gros intestin, ce qui augmente la teneur en eau et le volume des selles (Woolery et al., 2008)	Ramollit les selles qui sont ainsi plus faciles à évacuer (Woolery et al., 2008)	Distension abdominale. Douleur, nausée, diarrhée excessive (Lee-Robichaud et al., 2010)
Stimulant	Séné (Senokot® et ExLax®) et Bisacodyl (Dulcolax® et Corretol®)	Irrite les terminaisons nerveuses de la muqueuse du côlon, stimulant ainsi le péristaltisme. Peut également limiter l'absorption d'eau en altérant le transit des liquides et des électrolytes au sein de la muqueuse intestinale (Woolery et al., 2008)	Stimule le péristaltisme (Woolery et al., 2008) Convient aux patients ne répondant pas aux fibres ou ne les tolérant pas (Lee-Robichaud et al., 2010)	Inconfort abdominal (crampes), déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) (Lee-Robichaud et al., 2010), réactions allergiques et hépatotoxicité. La mélanose colique (trouble des intestins) a également été signalée lors de l'utilisation de mélanges à base de séné (Woolery et al., 2008)

recommandations de traitement basées sur des données probantes. Notre examen systématique a été guidé par la question suivante: Le docusate sodique, les sennosides et le lactulose utilisés pour la prévention de la constipation et la prise en charge de la CIO ont-ils une efficacité et des profils d'effets indésirables équivalents par rapport aux granulés de PEG chez les adultes recevant un traitement aux opioïdes pour diverses affections?

Méthodologie

Les auteurs ont créé et révisé un protocole non publié avant de démarrer l'examen systématique. Nous voulions nous servir de ce dernier afin de nous assurer d'aborder et de rapporter notre méthodologie selon l'énoncé de lignes directrices reconnu à l'échelle internationale «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)» (Liberati, Altman, Tetzlaff, Mulrow, Gotzsche, Ioannidis, Clarke, Devereaux, Kleijnen & Moher, 2009). Nous avons également réalisé un examen de la portée non publié dans le cadre de la préparation, lequel a révélé le manque de données en la matière. Nous nous attendions donc à ce que nous ne trouvions qu'un nombre minime d'articles de recherche comparant les divers schémas thérapeutiques de la CIO. Pour nous assurer que notre recherche soit aussi étendue que possible, nous avons fait appel à deux bibliothécaires de recherche en sciences de la santé dont l'une s'intéressait particulièrement aux sciences pharmaceutiques. Grâce à elles, nous avons élargi au maximum l'étendue de la recherche pour ce qui est des termes employés afin d'adopter une stratégie de recherche inclusive.

Stratégie de recherche

En septembre 2012, nous avons mené une recherche dans les bases de données Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, CINAHL, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, Scopus, DARE, Web of Science, Proquest, Grey Matters et Grey Source. Nous n'avons placé aucune limite concernant l'année de publication étant donné que l'inclusion de «PEG» parmi les termes de la recherche ne produirait que les études ultérieures à son lancement au début des années 1990. Aucune restriction n'était imposée en matière de langue afin d'essayer de découvrir tous les articles liés au sujet et de traduire les articles pertinents en langues étrangères en faisant appel à des collègues ou à Google Translate™, dans la mesure du possible. Nous n'avons pas non plus placé de restrictions sur l'âge. Une recherche inclusive nous permettait d'identifier et d'exclure les essais cliniques aléatoires uniquement axés sur les enfants. Les mots clés et les descripteurs médicaux MeSH utilisés dans MEDLINE sont présentés au tableau 2. Nos bibliothécaires de recherche ont adapté tous ces mots clés afin de dégager les termes de recherche pertinents qui pouvaient être utilisés dans d'autres bases de données.

Examen des autres ressources

Afin d'éviter le biais de publication, une recherche en profondeur de la littérature grise a été effectuée au moyen des moteurs de recherche indiqués ci-dessus. De plus, une recherche manuelle a été réalisée parmi des listes de référence, des monographies de médicaments et des comptes rendus de congrès dans le but d'identifier d'autres études. Nous avons ainsi passé en revue les travaux de congrès/conférence des organismes suivants: Association canadienne des infirmières en oncologie, Oncology Nursing Society, American Society of Clinical Oncology (uniquement les sections pertinentes, c.-à-d. que nous n'avons pas examiné le cancer du sein, le cancer de la prostate, etc.), International Congress on Palliative Care, American Gastroenterological Association et enfin, Association canadienne de gastroentérologie. Nous avons tenté d'examiner la documentation de la Société canadienne des infirmières et infirmiers en gastroentérologie et travailleurs associés ainsi que celle de la Society of Gastroenterological Nurses and Associates des États-Unis; cependant, ces organismes ne conservaient pas les comptes rendus de leurs anciens congrès. Comme les études portant sur l'utilisation du PEG en cas de constipation chronique ont commencé à être publiées en 1990, le filtrage était limité du début de cette année à septembre 2012.

Recherches	Résultats	Type de recherche
1	Constipation/	8859
2	(constipat* ou dyschésie ou inertie colique ou fèces ou fécal ou rétention ou selles retardées ou constipation rebelle ou opiniâtre ou irrégulière* ou expulsion).tw.	213319
3	1 ou 2	216243
4	laxatifs/	252
5	3 et 4	160
6	Polyéthylène glycols/	29093
7	(peg ou granulés de peg ou laxaday ou polyéthylène glycol ou éthylène glycol ou oxyde d'éthylène ou PEO ou polyéthers ou movicol ou polyéthylène glycol 3350 ou miralax ou glycoLax ou GoLYTELY ou glycolax ou fortrans ou trilyte ou colyte).tw.	39368
8	6 ou 7	54902
9	dioctyl sulfosuccinate de sodium/	432
10	(colace ou docusate sodique ou sel de docusate * ou docusate calcique ou sulfosucc* ou dioctyl sulfosuccinate de calcium ou correctol ou diocto ou docusoft ou dok ou dos ou ex-lax ou sof-lax ou gentlax ou peri-colace ou correctol).tw.	3107
11	9 ou 10	3363
12	Lactulose/	1533
13	Extrait de séné /	329
14	(senokot ou sennosides ou lactulose ou disaccharide ou generlac ou cephalac ou cholac ou constilac ou enulose ou cilac ou heptalac ou actilax ou duphalac ou kristalose ou apo-lactulose).tw.	8040
15	12 ou 13 ou 14	8584
16	11 ou 15	11938
17	8 et 16	212
18	3 et 17	65
19	18 ou 5	215

Sélection des études et extraction des données

Pour être sélectionnées, les études devaient satisfaire aux critères d'inclusion suivants: (i) devis d'étude: essais cliniques aléatoires; (ii) groupes de patients: patients de 18 ans ou plus atteints de constipation associée avec une utilisation chronique d'opioïdes—p. ex. douleur cancéreuse chronique ou douleur d'origine non cancéreuse, ou sevrage de drogues (p. ex. programme de méthadone); la dose d'opioïde devait être indiquée à des fins de comparaison; (iii) intervention: doit comparer au moins un des médicaments suivants—lactulose, docusate sodique, sennosides—au PEG (le PEG devant être inclus dans toutes les études); le dosage des laxatifs doit être signalé à des fins de comparaison; (iv) milieu de soins: il pouvait s'agir de patients hospitalisés, de patients externes ou encore de patients en soins palliatifs; (v) mesures des résultats: mesures des résultats primaires—efficacité (mesures de fréquence des selles), qualité des matières fécales (dures, molles ou liquides), mesures des résultats secondaires—effets secondaires, interactions médicamenteuses, utilisation de laxatifs additionnels, soulagement des symptômes associés à la constipation.

Deux des évaluateurs (TR, KH) ont travaillé en toute autonomie pour examiner les titres, les abrégés et les mots clés des documents ainsi récupérés à l'aune des critères d'inclusion et d'exclusion afin de sélectionner les études dignes d'une évaluation plus poussée. Ces deux mêmes évaluateurs ont travaillé une nouvelle fois chacune de leur côté afin d'évaluer les articles complets à des fins d'inclusion. Les désaccords étaient réglés par consensus, et une troisième auteure était consultée au besoin. De plus, ces mêmes évaluateurs œuvraient en toute autonomie pour extraire les données concernant certains détails des groupes visés par les études, l'intervention et les résultats au moyen d'un formulaire standard d'extraction de données spécialement adapté pour notre examen. La fidélité interjuges n'a pas été examinée puisqu'aucun article ne satisfaisait aux critères d'inclusion et qu'un seul article est inclus à des fins de discussion. Si nécessaire, on essayait à deux reprises d'entrer en contact avec les auteurs d'essais afin d'obtenir les données absentes de leur article et nécessaires pour la discussion. Une réponse a été reçue en ce qui concerne l'article examiné, mais les renseignements exigés pour satisfaire à l'ensemble des critères d'inclusion n'étaient pas disponibles.

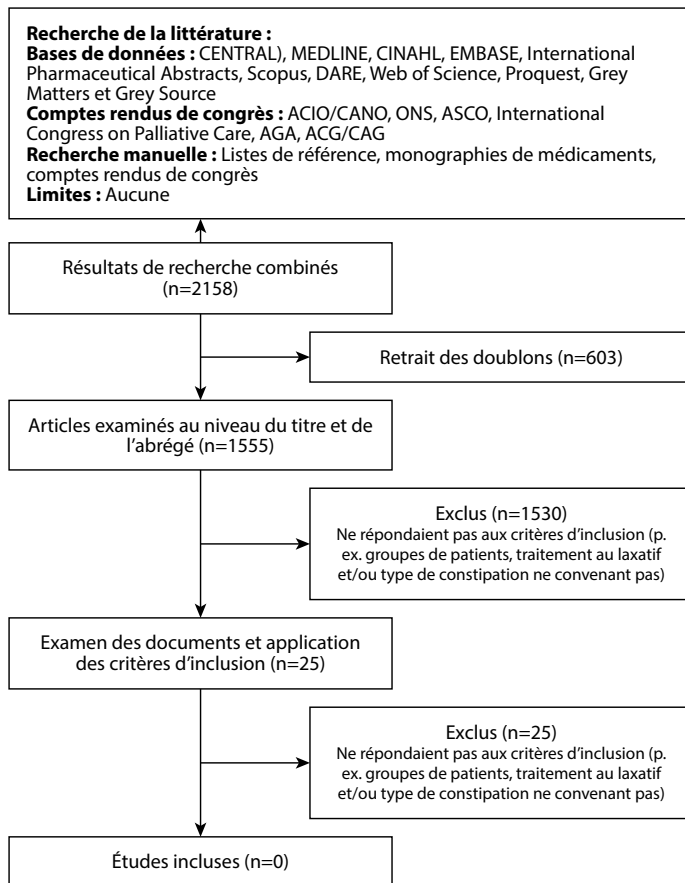


Figure 1 : Organigramme PRISMA

ACIO/CANO = Association canadienne des infirmières en oncologie/
Canadian Association of Nurses in Oncology; ONS = Oncology
Nursing Society; ASCO = American Society of Clinical Oncology;
AGA = American Gastroenterological Association; ACG/CAG =
Association canadienne de gastroentérologie/Canadian Association
of Gastroenterology

Tableau 3 : Détails de l'article examiné

Article	Contexte/ Recrutement	Objectif/ Définition de la constipation	Description des interventions et contrôles	Descriptions des co-intervention(s)	Critères d'inclusion/ d'exclusion	Résultat/ Suivi	Résultats	Évènements indésirables
Freedman, M., Schwartz, J., Roby, R. & Fleisher, S. (1997)	Contexte : patients externes suivant un programme d'entretien à la méthadone	Objectif : Étudier le PEG avec électrolytes dans le traitement de la constipation non organique chez les patients d'un programme d'entretien à la méthadone atteints de constipation malgré l'emploi de lactulose	1 ^{er} semaine = période de contrôle; aucune intervention Non PEG : #1 : Placebo; Dose : 240 ml; Voie : PO; Horaire : Chaque nuit #2 : Lactulose Dose : 30 ml; Voie : PO; Horaire : Chaque nuit PEG 3350 AVEC ÉLECTROLYTES Dose : non signalée; Voie : PO; Horaire : Chaque nuit	Co-intervention : lait de magnésie Dose : non signalée Voie : non signalée—mais PO est la plus courante Horaire : au besoin Co-intervention : Dulcolax Dose : non signalée Voie : non signalée Horaire : au besoin	Inclusion : *Entretien à la méthadone pour le restant de l'étude *Constipation *Utilisation préalable de laxatifs *≥18 ans Exclusion : *Femmes enceintes ou allaitant *Patients à taux élevé de thyroïdostimuline (TSH), antécédents de chirurgie au côlon, constipation durant l'enfance avec ≥ 1 procédure purgative / mois, constipation de l'adulte, présence de sang dans les selles d'étiologie inconnue, examen de suivi non fiable, antécédents de saignements rectaux	Résultat : Unité d'analyse : selles hebdomadaires (dures, molles ou liquides) signalées dans le journal du patient Durée du suivi : 7 semaines; période de contrôle d'une semaine suivie de 2 semaines avec placebo ou lactulose ou PEG.	*Le lactulose et le PEG ont entraîné moins de selles dures que le placebo et la période de contrôle *Aucune différence significative entre le lactulose et le PEG *Fréquence accrue des selles liquides (diarrhéiques) avec le PEG par rapport au gr. témoin; aucun changement entre les groupes concernant les électrolytes *Accroissement des co-interv. nécessaires seulement durant la période de contrôle	Effets secondaires pour des int. autres que le PEG : Les effets indésirables signalés ne sont pas significatifs par rapport au groupe témoin Effets secondaires du PEG : *Fréquence accrue des selles liquides par rapport au gr. témoin; mais aucun changement au niveau des électrolytes Autre : *Aucune réaction indésirable liée aux médicaments ayant entraîné le retrait de l'étude

Évaluation de la validité

Si notre étude avait trouvé des articles à des fins d'inclusion, deux chercheuses (TR, KH) en auraient effectué, chacune de leur côté, une évaluation de la qualité en utilisant l'outil de la Cochrane Collaboration permettant d'évaluer le risque de biais. (Liberati et al., 2009). Cet outil a été créé afin d'examiner le risque de biais au niveau des essais cliniques aléatoires. Il permet aux examinateurs de dégager des sources éventuelles de biais, notamment si l'essai avait effectué la génération de séquences de répartition au hasard, la dissimulation de la répartition au hasard, la dissimulation de l'intervention, l'exhaustivité des données et la divulgation sélective des résultats, avant d'attribuer une cote de risque globale à l'article. Ici encore, les désaccords étaient réglés par voie de consensus.

Méthodes statistiques

Quoique notre protocole ait prévu une rigoureuse analyse statistique, l'agrégation des données était impossible puisqu'aucun article ne satisfaisait aux critères d'inclusion.

Résultats

Identification d'études

La figure 1 (diagramme PRISMA) (Higgins & Altman, 2008) trace les grandes lignes de nos recherches électroniques. Nous avons ainsi récupéré 2158 références, dont 25 ont été retenues à des fins d'examen de l'article au complet. Notre recherche manuelle n'a pas permis d'identifier d'autres études, mais le survol de listes de références a permis d'identifier trois articles. Aucun des articles découverts lors de nos différentes recherches ne répondait à l'ensemble des critères d'inclusion. Nous avons néanmoins inclus un article, mais seulement à des fins de discussion (Freedman, Schwartz, Roby & Fleisher, 1997). Le tableau 3 décrit les détails de l'article ainsi retenu. Si ses auteurs avaient fait état des doses de méthadone et de PEG, l'article aurait satisfait à tous nos critères d'inclusion. Nous avons réussi à contacter un des auteurs originaux qui nous a répondu que ces données n'étaient plus disponibles. En tant qu'équipe de recherche, nous estimions que cette étude était un bon exemple du type de recherche qu'il conviendra de mener à l'avenir afin d'aborder ce sujet.

Discussion

Énoncé des principaux résultats

À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment d'études permettant de déterminer si le PEG est supérieur au lactulose, au docusate sodique et aux sennosides en cas de CIO. De plus, il n'y avait pas assez d'études pour entreprendre des analyses statistiques de la documentation disponible.

Contexte actuel et orientations de recherche futures

Il est nécessaire de réaliser davantage d'essais cliniques aléatoires auprès de patients atteints de CIO. Dans l'idéal, les études devraient faire état de certaines caractéristiques pour faciliter les comparaisons entre elles, notamment, mais sans s'y limiter, la dose d'opioïde, la dose de laxatif et les caractéristiques de la constipation. Cette dernière devrait être rapportée en vertu d'une définition standard globale telle que notre propre définition de la CIO. Ceci est particulièrement important parce que le nombre de selles par semaine ne révèle pas toujours la présence de constipation ou non (McNicol et al., 2008). En outre, l'adoption d'une définition standard par toutes les études est conforme aux *Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)*. Par le biais de la recherche, ces standards améliorent la précision et l'exhaustivité de l'exactitude diagnostique, ce qui a pour effet de rehausser la validité interne et externe (STARD, 2008).

Le devis des études doit faire en sorte que les patients suivent leur traitement à base de laxatif pendant suffisamment de temps pour que l'efficacité du traitement puisse être analysée et pour qu'apparaissent

les effets secondaires éventuels. Pour l'observation des effets secondaires à court terme, une période d'une durée minimum de 3-4 semaines est idéale. Par contre, l'évaluation de l'efficacité à long terme exigerait probablement un traitement échelonné sur plusieurs mois. Le signalement des doses de laxatif et d'opioïde facilite la comparaison entre les études, leur évaluation statistique (telle qu'une méta-analyse), et le calcul des variables confusionnelles. À terme, comme les médicaments opiacés sont largement employés dans le monde et que la constipation est un des effets secondaires les plus courants (Panchal et al., 2007; Pappagallo, 2001), il est possible de réaliser des études dotées de vastes ressources, et le cadre temporel requis pour le recrutement et l'analyse des données est de l'ordre du faisable.

Au cours de la dernière décennie, les travaux de recherche financés concernant la CIO étaient nettement axés sur les antagonistes des opioïdes tels que le naloxone, l'alvimopan et le méthylaltréxone. Quoique ces travaux soient importants, nous souhaitons que des recherches soient réalisées au sujet du lactulose, du docusate sodique, des sennosides et du PEG afin d'avoir une meilleure connaissance de l'efficacité et des profils d'effets secondaires de ces laxatifs et ce, pour plusieurs raisons. Premièrement, le lactulose, le docusate sodique, les sennosides et le PEG sont relativement peu coûteux, ils sont d'un emploi facile pour les patients et ces derniers n'ont aucune difficulté à rester fidèles à leur traitement. Les cliniciens peuvent enseigner aux patients comment ajuster les doses employées en fonction de la consistance de leurs selles (Freedman et al., 1997). Deuxièmement, l'utilisation des antagonistes des opioïdes est indiquée uniquement lorsque la réponse au traitement laxatif est demeurée insuffisante. On pourrait soutenir que si les cliniciens avaient des données probantes de haute qualité pour orienter la prise de décisions relativement aux laxatifs en présence de CIO, ils pourraient accroître la réponse laxative et éviter la nécessité de faire appel aux antagonistes des opioïdes. Troisièmement, le traitement aux laxatifs est d'un coût bien plus abordable que celui aux antagonistes des opioïdes. Alors que *chaque injection* de bromure de méthylaltréxone coûte aux patients 35 \$ CAN (et ils peuvent avoir besoin de 2-3 injections par semaine); ces mêmes patients peuvent utiliser une dose quotidienne du PEG vendu sous forme de médicament générique pour la somme totale *mensuelle* de 26 \$ (Intelliware Development Inc., 2011).

Implications pour les soins infirmiers en oncologie

Notre examen systématique a démontré l'absence, de longue date, de travaux de recherche sur la CIO. L'utilisation répandue du docusate sodique, des sennosides et du lactulose à des fins de prévention et de prise en charge de la constipation touche de nombreux hôpitaux et ce, depuis bien des années. Les infirmières doivent reconnaître que le traitement actuel de la CIO ne repose pas sur des résultats de recherche.

Quoiqu'il existe une quantité insuffisante de résultats de recherche pour la prise en charge de la CIO, les infirmières se doivent d'utiliser leurs compétences en évaluation pour recommander le démarrage de programmes de régularité intestinale lors de l'apparition de symptômes de CIO. Quand les infirmières identifient les patients appelés à démarrer un traitement aux opioïdes, elles doivent considérer la pathophysiologie de la CIO, les symptômes qui l'accompagnent et ses éventuelles séquelles négatives, si elle survient. Le présent article souligne pourquoi ceci est particulièrement important chez les patients en oncologie qui sont nombreux à exiger des opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur. Jusqu'à ce que nous disposions de davantage de données probantes pour appuyer la pratique, les tâtonnements—où les infirmières évaluent continuellement les programmes de régularité intestinale chez les patients individuels—demeureront la norme. En fin de compte, les infirmières doivent encourager et soutenir les futures recherches concernant cette affection clinique courante.

Conclusions

La CIO est un effet secondaire courant du traitement aux opioïdes. Il existe une quantité insuffisante de données probantes pour déterminer l'efficacité et les profils d'effets secondaires du lactulose, du docusate sodique, des sennosides et du PEG dans le traitement de la CIO. Il est essentiel de disposer d'une définition standard et exhaustive de la CIO permettant de signaler les selles qui sont dures et difficiles à évacuer, les efforts d'expulsion des selles et les selles dont la fréquence est inférieure à 2-3 selles par semaine ainsi que tout autre symptôme afférent. Une telle définition favoriserait la normalisation parmi les études et rehausserait la validité interne et externe. De nouvelles recherches sont nécessaires afin de dégager un traitement pour la CIO qui soit fondé sur des preuves. Il est possible de réaliser des études examinant l'efficacité des laxatifs en présence de CIO parce que ces médicaments sont d'un faible coût et qu'il existe de grands groupes de patients auprès desquels on peut approfondir cette question de recherche. Nous encourageons la conduite de vastes études au niveau international et d'excellente conception en vue d'explorer cet enjeu. De plus amples données probantes permettraient aux cliniciens prescripteurs, aux infirmiers praticiennes et au personnel infirmier de première ligne de mieux prendre en charge cette problématique clinique communément rencontrée. ☒

REFERENCES

- Annunziata, K., & Bell, T. (2006). Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilisation and patient functioning [Abstract]. *European Journal of Pain*, 10(Suppl. S1) S172.
- Camilleri, M. (2011). Opioid-induced constipation: Challenges and therapeutic opportunities. *American Journal of Gastroenterology*, 106(5), 835-842.
- Caraccia-Economou, D. (2006). Bowel management: Constipation, diarrhea, obstruction, and ascites. In B. Ferrell, & N. Coyle (Eds.), *Textbook of palliative nursing* (2nd ed., pp. 219-238). New York, NY: Oxford University Press, Inc.
- Choi, Y.S., & Billings, J.A. (2002). Opioid antagonists: A review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *Journal of Pain & Symptom Management*, 24(1), 71-90.
- Freedman, M.D., Schwartz, H.J., Roby, R., & Fleisher, S. (1997). Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: A double-blinded placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology*, 37(10), 904-907.
- Hawley, P.H., & Byeon, J.J. (2008). A comparison of sennosides-based bowel protocols with and without docusate in hospitalized patients with cancer. *Journal of Palliative Medicine*, 11(4), 575-581.
- Higgins, J., & Altman, D. (2008). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In J. Higgins, & S. Green (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 5.0)* (). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Hjalte, F., Berggren, A.C., Bergendahl, H., & Hjortsberg, C. (2010). The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. *Journal of Pain & Symptom Management*, 40(5), 696-703.
- Intelliware Development Inc. (2011). *Shoppers drug mart: Health watch*. Toronto, ON:
- Lee-Robichaud, H., Thomas, K., Morgan, J., & Nelson, R.L. (2010). Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), 007570.
- Liberati, A., Altman, D., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P., Ioannidis, J., Clarke, M., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), W65-W94.
- McNicol, E., Boyce, D.B., Schumann, R., & Carr, D. (2008). Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Medicine*, 9(6), 634-659.
- Panchal, S.J., Muller-Schwefe, P., & Wurzelmann, J.I. (2007). Opioid-induced bowel dysfunction: Prevalence, pathophysiology and burden. *International Journal of Clinical Practice*, 61(7), 1181-1187.
- Pappagallo, M. (2001). Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *American Journal of Surgery*, 182(5A Suppl), 11S-18S.
- Rome Foundation. (2006). *Appendix A: Rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders*. Retrieved from <http://www.romecriteria.org/criteria/>
- STARD. (2008). *STARD statement*. Retrieved from <http://www.stard-statement.org/>
- Swegle, J.M., & Logemann, C. (2006). Management of common opioid-induced adverse effects. *American Family Physician*, 74(8), 1347-1354.
- Wood, J.D., & Galligan, J.J. (2004). Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility*, 16(Suppl 2), 17-28.
- Woolery, M., Bisanz, A., Lyons, H.F., Gaido, L., Yenulevich, M., Fulton, S., et al. (2008). Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for the prevention and management of constipation in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(2), 317-337.
- World Health Organization. (2011). *WHO's pain ladder*. Retrieved from <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/index.html>

Remerciements

Ces travaux ont reçu l'appui du «Maurice and Edna Marie Minton Endowment Fund for Cancer Nursing Research [fonds de dotation Maurice & Edna Marie Minton pour la recherche infirmière en oncologie] du Fonds de dotation Maurice and Edna Minton, octroyé à Teresa Ruston (née Kerridge). Les auteurs tiennent également à remercier la D^{re} Katherine Moore, Faculté des Sciences infirmières, Université de l'Alberta, pour la conceptualisation de ce projet. Enfin, elles aimeraient remercier leurs deux bibliothécaires de recherche Thane Chambers, MBSI, et Trish Chatterley, B.A.(avec spéc.), MBSI, pour leurs nombreuses heures de travail.

Divulgations

Lors de la rédaction de l'article, Teresa Ruston avait reçu une bourse de l'Alberta Cancer Board Foundation commanditée par Roche. La D^{re} Kathleen Hunter est cochercheuse d'une étude financée par Astelles (subvention sans restriction). La D^{re} Greta Cummings est une chercheuse au sein du programme Connaissances en santé de la population de l'Alberta Heritage Foundation for Health Research. La D^{re} Adriana Lazarescu collabore avec Janssen concernant le prucalopride.