

# Le point sur le traitement de la constipation due aux opioïdes

Erica L. Weinberg, B.Sc., M.Sc.,  
M.Ph., M.D.

Membre actif du personnel médical  
Département de médecine familiale  
Système de santé de la vallée de la  
rivière Rouge (Hôpital Centenary)  
Toronto, Ontario

Erica L. Weinberg, B.Sc., M.Sc., M.Ph., M.D.

La presque totalité des patients qui ont besoin d'une analgésie par les opioïdes souffre de constipation. Bien que dans de nombreuses populations de patients la constipation soit un compromis acceptable pour bénéficier de l'effet analgésique des opioïdes, elle a néanmoins un retentissement très défavorable sur la qualité de vie des patients. Il existe toutefois une population particulière pour qui les effets indésirables des opioïdes, comme la constipation, sont particulièrement éprouvants, soit la population croissante des patients recevant des soins palliatifs. Nous décrirons brièvement l'état de la situation des soins palliatifs au Canada, nous examinerons les mécanismes à l'origine de la constipation due aux opioïdes ainsi que les interventions thérapeutiques existantes. Parmi ces stratégies de traitement, notre article accordera une attention particulière aux antagonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$  périphériques, une nouvelle classe d'agents ayant fait preuve d'une efficacité significative et d'un profil d'innocuité favorable au cours des essais cliniques.

## LES SOINS PALLIATIFS AU CANADA

Il n'existe pas une définition universelle des soins palliatifs. Ainsi, Santé Canada définit les soins palliatifs comme des soins axés sur les aspects physiques et psychologiques en fin de vie. Ces soins comprennent les volets suivants : le soulagement de la douleur et des autres symptômes; le soutien social, psychologique, culturel, émotif et spirituel; l'assistance aux personnes soignantes et le soutien dans le deuil<sup>1</sup>.

Le terme « palliatif » s'applique lorsque toutes les interventions curatives ont été épuisées ou lorsqu'elles sont refusées. Les soins palliatifs n'ont donc pas de visée curative; ils ont pour but de prolonger la vie ou d'améliorer la qualité de vie en soulageant ou en atténuant la douleur et l'inconfort. Les soins palliatifs sont planifiés de manière à répondre non seulement aux besoins physiques, mais aussi aux besoins psychologiques du malade et de sa famille.

Les divers types de patients à qui s'applique le terme de soins palliatifs comprennent les patients atteints de cancer ainsi que ceux qui souffrent de maladies non cancéreuses, mais progressivement invalidantes et fatales. Quant au moment où sont administrés les soins palliatifs, certains auteurs ont proposé de définir les soins

**TABLEAU 1. Mécanismes possibles de la constipation due aux opioïdes<sup>8</sup>**

- Ralentissement de la motilité gastro-intestinale et du transit
- Augmentation du tonus du sphincter anal
- Absorption accrue des électrolytes et de l'eau
- Réaction anormale de défécation

palliatifs comme le traitement des patients dont le trépas est prévu dans l'année qui vient (en tenant compte que la mort risque de survenir à tout moment, dans les jours, semaines ou mois à venir). Étant donné que les services de soins palliatifs sont utiles non seulement lorsqu'une personne est sur le point de mourir, mais aussi à des stades antérieurs de la maladie, ce seuil arbitraire d'un an n'est aucunement définitif. De nombreux patients ayant besoin de soins palliatifs pourraient survivre pendant plus de 12 mois; ces personnes ont quand même besoin de soins palliatifs si leur état est tel qu'elles n'ont aucune chance de guérison ou de rémission.

Les statistiques canadiennes récentes montrent qu'environ 259 000 Canadiens décèdent chaque année<sup>2</sup>. Parmi ces personnes, environ 62 % (plus de 160 000 patients) avaient reçu des soins palliatifs. Vu le vieillissement de la population canadienne, le nombre de patients ayant besoin de soins palliatifs augmentera de façon spectaculaire. Les projections pour l'année 2020 prévoient que le nombre de décès annuel sera plus élevé de 33 % par rapport au taux en 2003 et que le nombre absolu de décès dépassera les 330 000 par année<sup>2</sup>.

### RECOURS AUX OPIOÏDES DANS LES SOINS PALLIATIFS

Les soins palliatifs sont prodigués à des patients atteints de diverses maladies chroniques évoluées, et un grand nombre d'entre eux éprouvent d'intenses douleurs à cause de ces maladies. Dans le cas du cancer, par exemple, environ 65 % à 85 % des patients atteints d'un cancer incurable au stade avancé signalent des douleurs importantes<sup>3-6</sup>.

Il ne fait aucun doute que la douleur est une conséquence indésirable de la maladie, qu'elle

diminue la qualité de vie et empêche le patient de participer aux activités quotidiennes<sup>7</sup>. Tant les douleurs que les traitements administrés pour tenter de la soulager peuvent entraîner d'autres manifestations indésirables, par exemple l'exacerbation d'autres symptômes, les nausées, la fatigue, la dyspnée, l'altération de la fonction cognitive et la constipation<sup>3</sup>.

Les opioïdes sont les plus puissants analgésiques existants, et ces agents sont jugés nécessaires chez une proportion aussi élevée que 80 % des patients recevant des soins palliatifs<sup>8</sup>. Ces médicaments soulagent la douleur certes, mais ils ont aussi des effets indésirables incommodes, y compris la nausée (15 % à 30 % des patients recevant de la morphine par voie orale), la sédation (20 % à 60 % des patients) et la constipation (jusqu'à 87 % des patients)<sup>9,10</sup>. Bien que les deux premiers effets indésirables aient tendance à s'atténuer avec la poursuite du traitement, la constipation — l'évacuation de petites quantités de selles dures et sèches, en général moins de trois fois par semaine — persiste souvent. Par conséquent, la prévention et le traitement de la constipation sont deux volets importants des soins palliatifs.

### CONSTIPATION DUE AUX OPIOÏDES

Les conséquences de la constipation sont la douleur abdominale, le ballonnement, les nausées et les vomissements, le fécalome et la rétention urinaire<sup>11</sup>. Ces symptômes sont parfois si douloureux que certains patients préfèrent endurer la douleur causée par la maladie plutôt que la constipation due aux opioïdes<sup>10</sup>.

*Mécanismes de la constipation due aux opioïdes.* Les opioïdes exercent leurs effets analgésiques en influant sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  dans le système nerveux central (SNC). Ces agents se lient également aux récepteurs  $\mu$  dans les voies gastro-intestinales, ce qui altère la motilité gastro-intestinale et le transit<sup>10</sup>. D'autres facteurs participent aussi à la constipation, par exemple, l'accroissement du tonus du sphincter anal, l'absorption accrue des électrolytes et de l'eau et la réaction anormale de défécation (Tableau 1)<sup>8</sup>. Il faut aussi savoir que les opioïdes

peuvent causer la constipation même s'ils sont pris à doses faibles. Il semble aussi que la constipation soit un effet de classe de tous les opioïdes, même si des données récentes permettent de croire que les agents par voie transdermique causent peut-être moins de constipation<sup>12</sup>.

**Autres facteurs.** Il importe de souligner en outre que même si les opioïdes sont une cause connue de la constipation, ils ne sont pas, en général, la seule cause de ce trouble. Plusieurs autres facteurs peuvent causer la constipation chez les patients recevant des soins palliatifs, notamment des facteurs reliés au mode de vie, les pathologies concomitantes et les autres médicaments (Tableau 2)<sup>13</sup>.

### TRAITEMENT USUEL DE LA CONSTIPATION DUE AUX OPIOÏDES

Il n'existe pas à l'heure actuelle de protocoles standard à l'échelle nationale pour le traitement de la constipation due aux opioïdes; la plupart des établissements de santé ont leurs propres protocoles.

**Prévention.** Au moment d'instaurer un traitement par un opioïde, on devrait penser à une prophylaxie (apport accru en fibres et en liquides, activité physique régulière). Toutefois, ces méthodes ne conviennent pas toujours dans le cas de nombreux patients en soins palliatifs et, même si ces mesures sont appliquées avec succès, elles ne suffisent pas toujours à prévenir la constipation<sup>14</sup>.

**Traitement.** Plusieurs agents différents peuvent être incorporés au plan de traitement d'un patient qui souffre de constipation due aux opioïdes. Les laxatifs administrés par voie orale sont considérés comme la pierre angulaire du traitement de première intention. Pour les patients qui ne sont pas soulagés par ces agents, il existe maintenant une nouvelle option : le bromure de méthylnaltrexone pour injection sous-cutanée, un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  périphériques. Les lavements, les suppositoires et l'élimination manuelle des selles sont parfois aussi nécessaires chez de nombreux patients.

Les laxatifs oraux sont classés en plusieurs groupes.

TABLEAU 2. Facteurs de risque de constipation chez les patients recevant des soins palliatifs<sup>13</sup>

#### FACTEURS RELIÉS AU MODE DE VIE

- Apport moindre en aliments et en liquides
- Déshydratation
- Inactivité physique

#### AUTRES ÉTATS PATHOLOGIQUES

- Hypercalcémie
- Obstruction intestinale
- Compression médullaire
- Hémorroïdes
- Diabète
- Autres

#### MÉDICAMENTS

- Opioïdes
- Diurétiques, antiémétiques, antidépresseurs
- Antiacides (calcium et aluminium)
- Anticonvulsivants, neuroleptiques, AINS
- Autres (agents de chimiothérapie, agents anticholinergiques, etc.)

Les laxatifs mucilagineux ou à base de fibres (p. ex., le psyllium) ne conviennent pas aux soins de fin de vie parce que leur action est conditionnelle à un très grand apport liquidien. En fait, l'emploi de ce type de laxatif dans cette population de patients accroît le risque d'obstruction intestinale ou de fécalome, ou les deux<sup>8</sup>.

Les laxatifs émoullissants (p. ex., le docusate), bien qu'utilisés pour traiter la constipation due aux opioïdes, sont peu efficaces en monothérapie. Aux doses usuelles, les laxatifs émoullissants ne font que lubrifier les selles par l'apport d'humidité et de gras. Ce n'est qu'à des doses fortes (> 400 mg/jour) qu'ils peuvent aussi promouvoir le péristaltisme<sup>8</sup>.

Les laxatifs osmotiques (p. ex., le sorbitol, le lactulose, l'hydroxyde de magnésium, le polyéthylène glycol (PEG) en poudre) soulagent efficacement la constipation due aux opioïdes dans le contexte des soins palliatifs<sup>15-20</sup>. Ces agents facilitent l'influx hydrique dans l'intestin, ce qui contribue principalement à ramollir les selles et, parfois de manière secondaire, à promouvoir le péristaltisme. En cas d'insuffisance rénale, le sorbitol et le lactulose sont les laxatifs osmotiques les plus sécuritaires.

FIGURE 1. Mode d'action de la méthylaltréxone

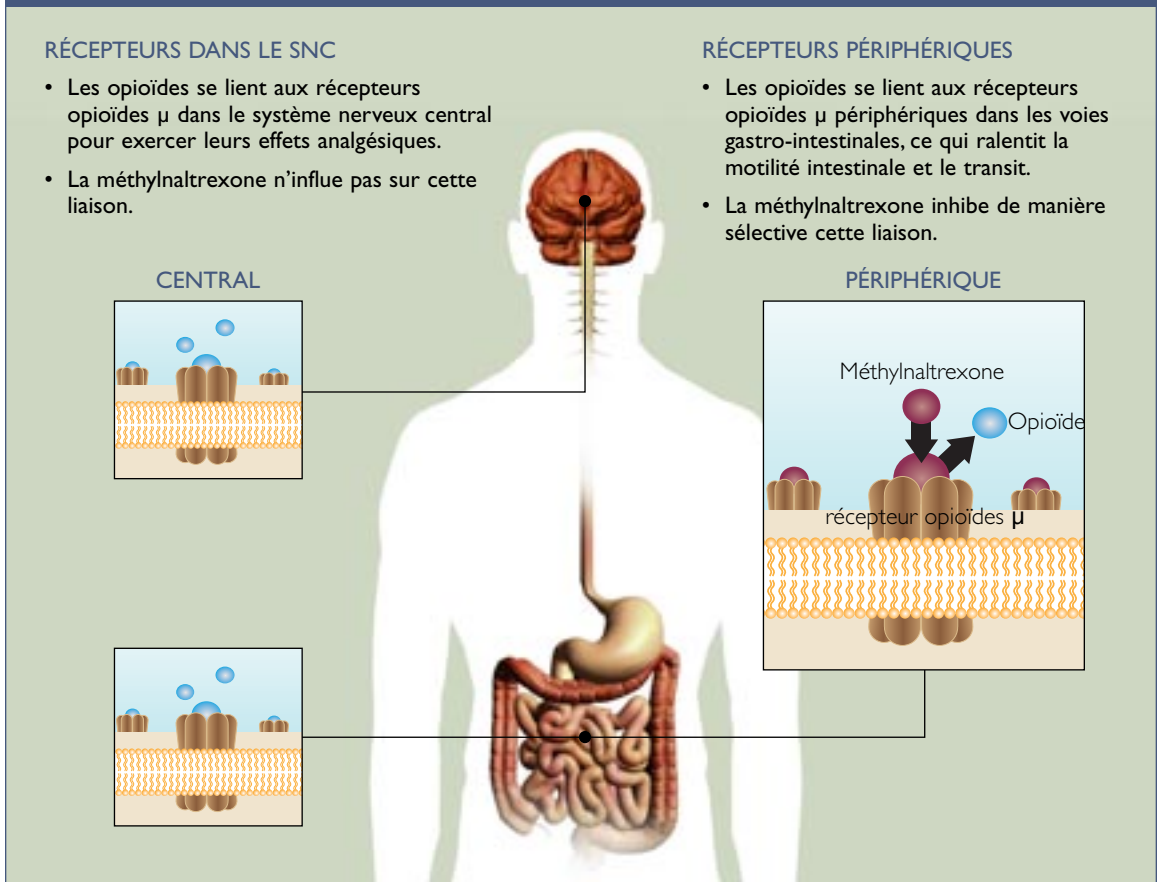


FIGURE 2. Proportion totale des patients ayant évacué leurs selles après avoir reçu une dose unique de méthylaltréxone ou le placebo<sup>25</sup>

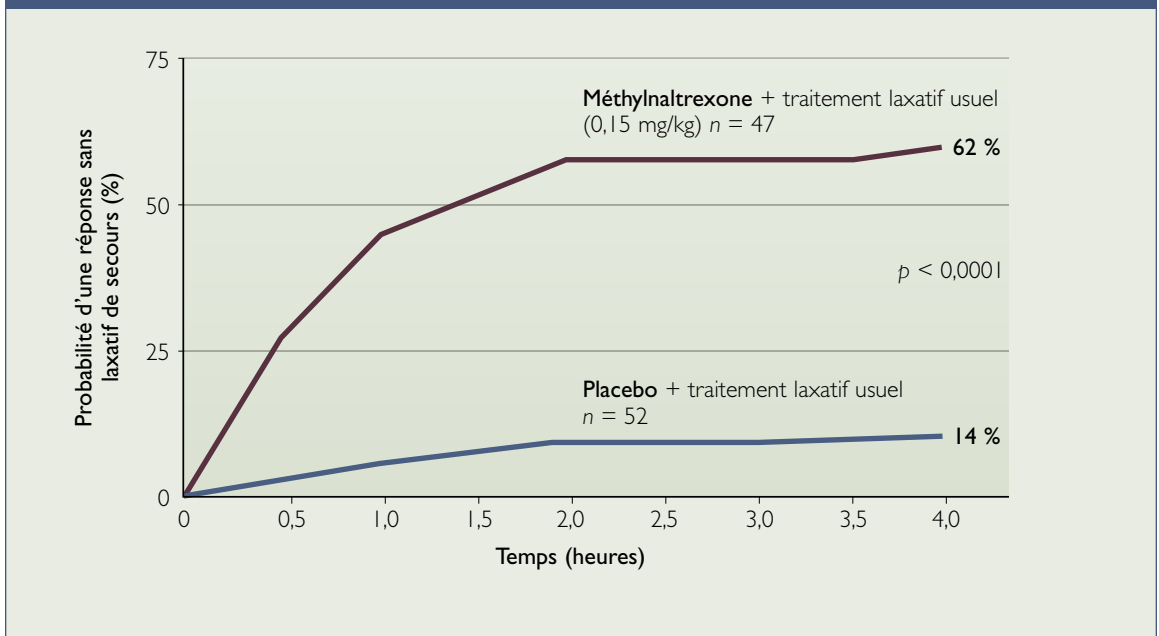
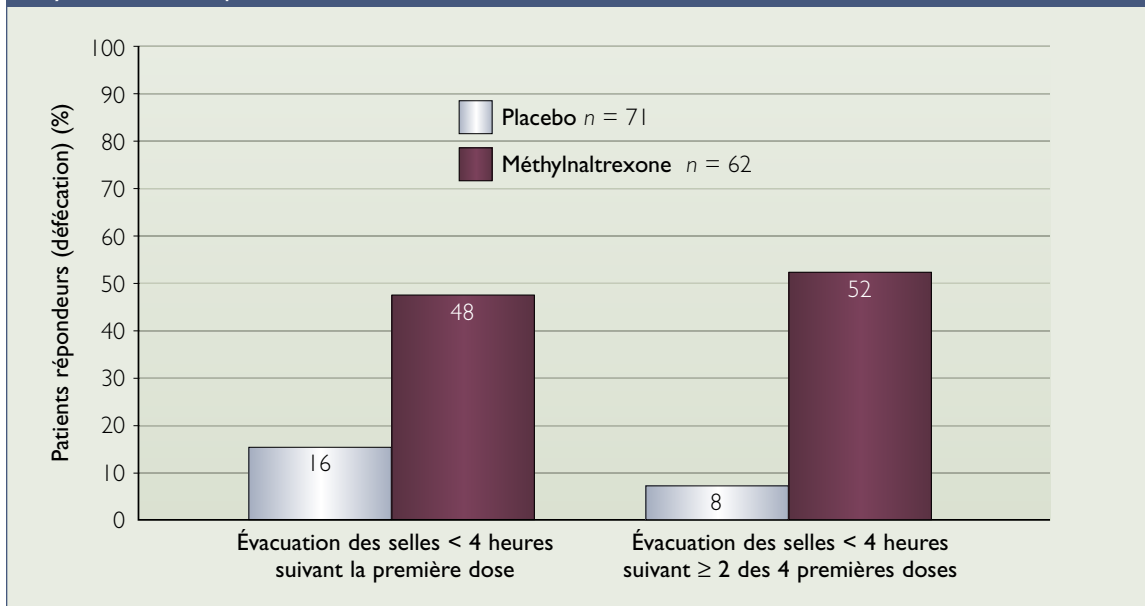


FIGURE 3. Résultats pour le critère principal de l'essai portant sur des doses multiples : éthylalnaltréxone vs placebo<sup>26</sup>



Les laxatifs à action stimulante (p. ex., le senné, le bisacodyl) sont les pierres angulaires du traitement de la constipation due aux opioïdes chez les patients au stade avancé de leur maladie, sauf en présence d'une obstruction intestinale. Ces laxatifs exercent leur action en stimulant directement le plexus myentérique<sup>21-24</sup>, ce qui accroît les contractions longitudinales du muscle lisse. Toutefois, le traitement de longue durée par ces agents risque de diminuer le tonus du côlon, ce qui entraîne la « maladie des laxatifs » et le besoin de doses plus fortes au fil du temps.

#### NOUVEAU TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION DUE AUX OPIOÏDES : ANTAGONISME DES RÉCEPTEURS OPIOÏDES $\mu$ PÉRIPHÉRIQUES

Cette nouvelle classe d'agents vient enrichir l'arsenal thérapeutique dans la constipation due aux opioïdes; le bromure de méthylalnaltréxone est le premier agent de cette classe offert aux médecins canadiens et à leurs patients recevant des soins palliatifs.

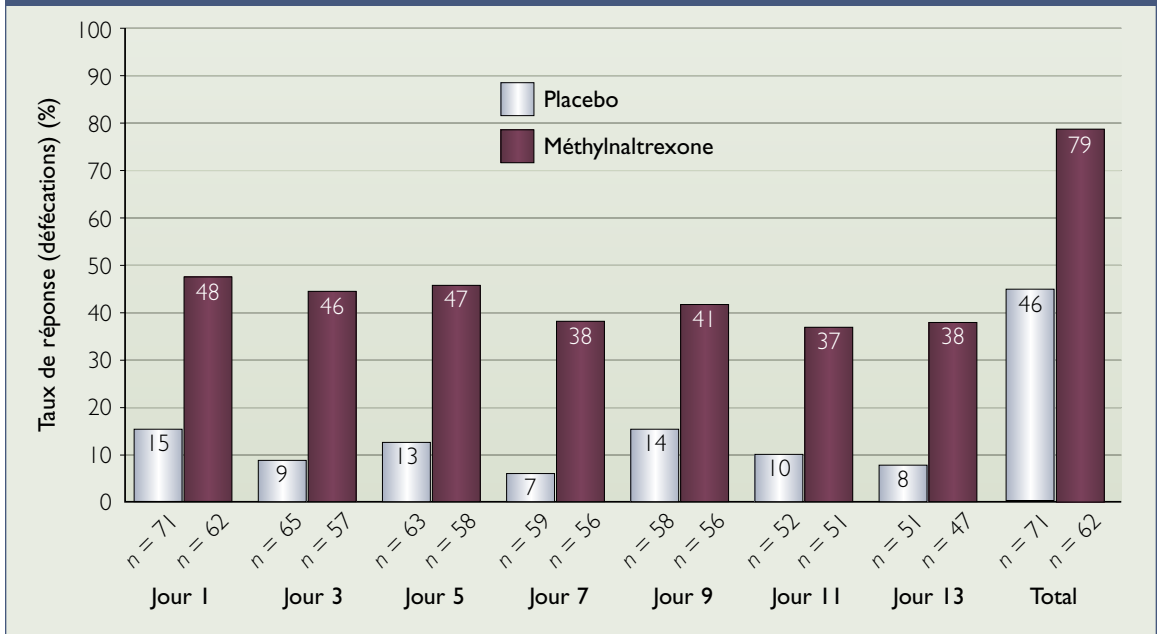
**Mode d'action.** Ces agents inhibent sélectivement la liaison des opioïdes avec les récepteurs opioïdes de type  $\mu$  dans les voies gastro-intestinales; toutefois, étant donné que ces agents ne

traversent pas la barrière hémato-encéphalique, ils n'inhibent pas l'activité analgésique principale des opioïdes dans le SNC (Figure 1). L'effet favorable théorique sur la motilité intestinale de l'inhibition de la liaison des opioïdes avec les récepteurs  $\mu$  dans les voies gastro-intestinales a été validé par les résultats de deux essais cliniques clés de phase III, au cours desquels les chercheurs ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la méthylalnaltréxone chez des patients de soins palliatifs traités par des opioïdes.

**Résultats sur l'efficacité.** Le premier essai clinique était une étude à double insu portant sur une dose unique; la population était composée de 154 patients recevant un traitement opioïde stable; les sujets ont reçu la méthylalnaltréxone à la dose de 0,15 mg/kg, la méthylalnaltréxone à la dose de 0,30 mg/kg ou le placebo. Pour participer à cet essai, les patients devaient avoir au moins 18 ans, être atteints d'une maladie évoluée, définie comme une maladie au stade terminal (cancer incurable ou autre maladie au stade terminal) et avoir une espérance de vie d'au moins un mois.

Pendant la durée de l'essai, les patients ont continué à prendre leurs laxatifs et leurs opioïdes usuels. Après l'administration d'une dose unique, à l'insu, les médecins traitants pouvaient

FIGURE 4. Méthylalntrexone vs placebo : Défécations sans laxatif de secours dans les quatre heures suivant chaque dose<sup>26</sup>



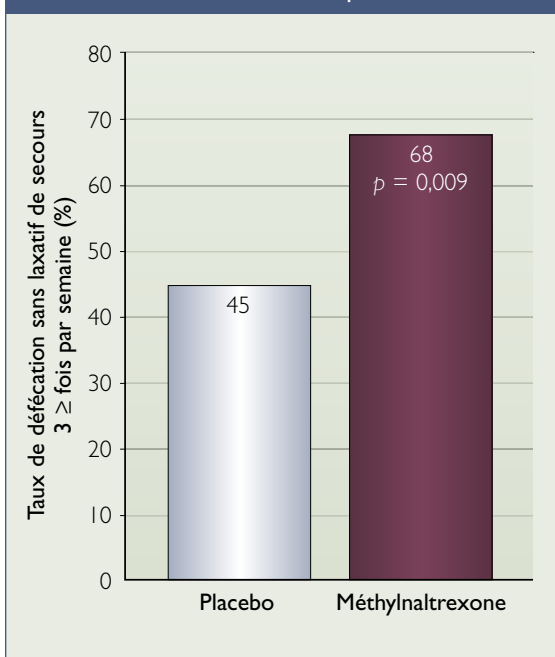
administrer la méthylalntrexone au besoin (une fois toutes les 24 heures seulement), peu importe le groupe initial auquel le patient avait été assigné. L'administration de laxatifs de secours

était interdite quatre heures avant et après l'administration du médicament à l'étude.

Les auteurs de l'étude ont montré que 62 % des patients ayant reçu la méthylalntrexone à 0,15 mg/kg avaient évacué leurs selles moins de quatre heures après l'injection du médicament, comparativement à 14 % des patients ayant reçu le placebo ( $p < 0,0001$ ; Figure 2)<sup>25</sup>.

Après cet essai clinique sur une dose unique, un second essai a été mené pour évaluer la méthylalntrexone à doses multiples; ces résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en mai 2008<sup>26</sup>. Au total, 133 patients ont été admis à cette étude; tous avaient reçu des opioïdes moins de deux semaines avant leur admission à l'étude; ils recevaient des doses stables d'opioïdes. Les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir la méthylalntrexone à la dose de 0,15 mg/kg ou le placebo tous les deux jours pendant deux semaines (sept doses). Le médecin pouvait augmenter la dose de la méthylalntrexone à 0,30 mg/kg lorsque le patient n'avait pas évacué de selles au moins deux fois jusqu'au jour 8 sans l'aide d'un laxatif de secours. La dose pouvait également être réduite en tout temps en cas de problème de tolérabilité.

FIGURE 5. Méthylalntrexone vs placebo : Proportion de patients ayant évacué leurs selles sans laxatifs de secours au moins trois fois par semaine<sup>26</sup>



Tous les patients de l'étude ont poursuivi le traitement laxatif qu'ils avaient reçu pendant au moins trois jours avant leur admission à l'étude. L'emploi de laxatifs de secours était interdit quatre heures avant et après l'injection du médicament à l'étude, comme dans l'étude portant sur la dose unique. Le critère de jugement principal regroupait deux variables : la défécation dans les quatre heures suivant l'administration de la première dose du médicament à l'étude et la défécation dans les quatre heures suivant au moins deux des quatre premières doses du médicament.

Les chercheurs de cette étude ont constaté que 48 % des patients avaient évacué leurs selles moins de quatre heures après la première dose du médicament à l'étude, comparativement à 16 % des sujets du groupe placebo ( $p < 0,001$ ; Figure 3)<sup>26</sup>. En outre, 52 % des patients traités par la méthylaltréxone ont évacué leurs selles sans l'aide d'un laxatif de secours moins de quatre heures après au moins deux des quatre premières doses, comparativement à 8 % des sujets dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ; Figure 3).

Le rapport de l'étude présente les résultats pour les critères secondaires. Le taux de réponse (défécation < 4 heures après chaque dose) a été plus élevé, de manière constante, dans le groupe méthylaltréxone comparativement au groupe placebo, les taux allant de 37 % à 48 % dans le groupe de traitement et de 7 % à 15 % dans le groupe placebo ( $p < 0,005$  pour la comparaison après chaque dose; Figure 4)<sup>26</sup>. Pendant l'étude, 79 % des patients traités par la méthylaltréxone et 46 % des patients recevant le placebo ont évacué leurs selles moins de quatre heures après une dose ou plus.

La proportion de patients ayant évacué leurs selles sans l'aide d'un laxatif de secours au moins trois fois par semaine a aussi été significativement plus élevée dans le groupe méthylaltréxone que dans le groupe placebo (68 % vs 45 %,  $p = 0,009$ ; Figure 5).

Les patients qui avaient terminé la phase avec répartition aléatoire de cette étude étaient également admissibles à une étude de prolongation, sans insu, de trois mois. Les résultats de cette étude de prolongation ( $n = 89$ ) montrent que les taux de réponse (défécation) observés pendant le

**TABEAU 3. Recommandations posologiques pour la méthylaltréxone<sup>26</sup>**

Poids corporel	Volume d'injection	Dose totale
De 38 à < 62 kg (De 84 à < 136 lb)	0,4 mL	8 mg
De 62 à 114 kg (De 136 à 251 lb)	0,6 mL	12 mg

Les patients dont le poids ne fait pas partie de ces intervalles doivent recevoir une dose de 0,15 mg/kg.

En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose. De même, aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans le cas des patients âgés.

En présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), réduire la dose de moitié. La dose doit être injectée par voie sous-cutanée dans le haut du bras, l'abdomen ou la cuisse.

Les patients doivent être assis ou couchés durant l'administration du médicament, et ils doivent ensuite faire attention quand ils se lèvent.

Les patients qui réagissent favorablement à la méthylaltréxone pourraient évacuer leurs selles aussi rapidement que 30 minutes après l'injection. Par conséquent, ils doivent avoir accès rapidement à des toilettes après l'injection du médicament.

traitement à double insu par la méthylaltréxone ont été maintenus pendant les trois mois de la phase de prolongation<sup>26</sup>.

**Innocuité et tolérabilité.** En plus des excellents résultats sur l'efficacité observés dans ces essais cliniques, la méthylaltréxone a été reliée à un profil d'innocuité et de tolérabilité favorable. Dans l'étude portant sur des doses multiples, les manifestations indésirables les plus fréquentes ont été la douleur abdominale (groupe méthylaltréxone 17 %, groupe placebo 13 %), la flatulence (13 % et 7 %, respectivement), le vomissement (13 % et 13 %), la progression de la tumeur maligne (11 % et 13 %) et la nausée (11 % et 7 %). La plupart des manifestations indésirables ont été jugées d'intensité légère ou modérée. Les manifestations indésirables graves (grade 3) ont été signalées chez 8 % des patients dans le groupe méthylaltréxone et chez 13 % des sujets du groupe placebo, tandis que des manifestations indésirables de grade 4 (menaçant le pronostic vital) sont survenues chez 16 % et

15 %, respectivement. Toutes les manifestations indésirables de grade 4 étaient considérées comme reliées à la pathologie principale (progression d'un cancer sous-jacent). Le taux d'abandon motivé par des manifestations indésirables a été de 6 % dans le groupe méthylaltréxone et de 7 % dans le groupe placebo<sup>26</sup>.

**Recours à la méthylaltréxone.** En raison des profils d'efficacité, de tolérabilité et d'innocuité favorables mis en évidence par les études cliniques, la méthylaltréxone a été homologuée au Canada pour l'indication suivante : « Pour le traitement de la constipation causée par les opioïdes chez les patients atteints d'une maladie avancée et recevant des soins palliatifs. Lorsque la réponse aux laxatifs est insuffisante, la méthylaltréxone devrait être utilisée comme traitement d'appoint pour induire une défécation rapide. » La méthylaltréxone est administrée par une injection sous-cutanée tous les deux jours, au besoin, et au moins quatre doses devraient être administrées avant d'envisager l'arrêt du traitement. Les doses recommandées sont décrites au Tableau 3.

Il importe de souligner que le traitement par la

méthylaltréxone est contre-indiqué chez les patients qui manifestent ou sont suspectés de manifester une occlusion gastro-intestinale mécanique ou un abdomen aigu.

## CONCLUSIONS

Les patients qui reçoivent des soins palliatifs et qui sont traités par des opioïdes sont susceptibles de souffrir de constipation. Vu les effets très défavorables de la constipation sur la qualité de vie, les patients traités par des opioïdes devraient recevoir une prophylaxie laxative. Il se peut, toutefois, que la prophylaxie ne soit pas suffisante pour maîtriser la constipation chez de nombreux patients. Si un patient traité par des opioïdes continue de souffrir de constipation malgré un traitement laxatif, la méthylaltréxone devrait être administrée comme traitement d'appoint pour induire une défécation rapide (dans les quatre heures suivant l'administration du médicament, médiane de 24 minutes<sup>26</sup>). Cet agent a fait preuve d'efficacité pour promouvoir la régularité intestinale au cours des essais cliniques, et il a été relié à un profil de tolérabilité et d'innocuité favorable.

### Références :

1. Santé Canada. Soins palliatifs et soins de fin de vie. Document en ligne à : <http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/palliat/index/fra.php>. Consulté en août 2008.
2. Projections démographiques pour le Canada, les provinces et les territoires – 2000-2026, Statistique Canada, numéro de catalogue 91-520.
3. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et coll. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330(9):592-6
4. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et coll. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last 4 weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5(5):83-93.
5. Grond S, Zech D, Diefenbach C, et coll. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9(6):372-82.
6. Simmonds MA. Pharmacotherapeutic management of cancer of pain: current practice. *Semin Oncol* 1997; 24(5 Suppl. 16):S16.1-16.6.
7. Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in Malignant Pain. *Drugs* 2004; 64(23):2629-38.
8. Herndon CM. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2):240-50.
9. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et coll. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19(9):2542-54.
10. Choi YS, Billings JA. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:71-90.
11. Bruera E, Suarez-Almazor M, Velasco A, et coll. The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9:515-9.
12. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, et coll. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Pall Med* 2000; 14:111-9.
13. Sykes N. Constipation and diarrhea. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 2005; 3:483-96.
14. Mancini I, Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6:356-64.
15. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:362-7.
16. Walsh D, Doona M, Molnar M, et coll. Symptom control in advanced cancer: important drugs and routes of administration. *Semin Oncol* 2000; 27:69-83.
17. Crowther AG. Management of constipation in terminally ill patients. *J Int Med Res* 1978; 6:348-50.
18. Maguire LC, Yon JL, Miller E. Prevention of narcotic-induced constipation [lettre]. *N Engl J Med* 1981; 305:1651.
19. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26:236-9.
20. Weed HG. Lactulose vs sorbitol for treatment of obstipation in hospice programs [lettre]. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:541.15.
21. Agra Y, Sacristan A, Gonzalez M, et coll. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15:1-7.
22. Sykes N. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11:363-9.
23. Franz G. The senna drug and its chemistry. *Pharmacology* 1993; 47(suppl. 1):2-6.
24. de Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids. *Pharmacology* 1993; 47(suppl. 1):86-97.
25. Relistor™ (bromure de méthylaltréxone). Monographie de produit. Wyeth Canada. Mars 2008.
26. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et coll. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358(22):2332-43.