

Prurit cholestatique réfractaire soulagé par une combinaison d'agents de la classe des cannabinoïdes en vaporisateur buccal

Louis-Etienne Marchand, Mélanie Simard

Résumé

Objectifs : Présenter un cas de prurit cholestatique réfractaire aux traitements conventionnels, ayant répondu à la combinaison Δ -9-tetrahydrocannabinol-cannabidiol (Δ -9-THC-CBD) en vaporisateur buccal (Sativex^{MD}) et faire une revue de traitement du prurit cholestatique.

Résumé du cas : Il s'agit d'une femme de 86 ans atteinte d'un cholangiocarcinome et admise en maison de soins palliatifs dans un contexte de prurit cholestatique. Ce dernier se manifestait sous forme de crises de prurit intense nuisant à la qualité de vie de la patiente. L'hospitalisation a duré 66 jours, et les médicaments suivants ont été essayés pour le soulagement du prurit : nabilone, ondansétron, triméprazine, undécanoate de testostérone, rifampicine et mirtazapine. Un soulagement important et durable du prurit a été noté à la suite de l'ajout du Δ -9-THC-CBD au jour 49.

Discussion : Le prurit est un symptôme fréquent pouvant affecter les patients atteints de cancer présentant une cholestase. De nombreux agents pharmacologiques ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques de petite envergure ou de rapports de cas. Peu de données tirées de la littérature médicale appuient l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement du prurit cholestatique. D'un point de vue chronologique et clinique, il est probable que le Δ -9-THC-CBD ait été efficace pour le soulagement du prurit dans le cas présenté.

Conclusion : Les cannabinoïdes sont une option potentielle de traitement pour le soulagement du prurit cholestatique. Leur efficacité devra être évaluée dans le cadre d'essais cliniques afin de mieux établir leur place dans la thérapie.

Mots clés : cholestase, prurit, cannabinoïde, rifampicine, ondansétron

Introduction

Le prurit est un symptôme incommodant, qui complique souvent la cholestase du patient atteint de cancer¹. Il existe différents traitements pharmacologiques pour pallier ce symptôme, mais peu de données sont disponibles quant à leur efficacité dans un contexte de

cancer ou de soins palliatifs. L'utilisation des cannabinoïdes par voie systémique pour cette indication demeure à ce jour anecdotique. En effet, une seule série de cas rapporte l'efficacité du Δ -9-tetrahydrocannabinol (Marinol^{MD}) pour le soulagement de prurit cholestatique réfractaire à de multiples approches pharmacologiques².

La combinaison Δ -9-tetrahydrocannabinol-cannabidiol (Δ -9-THC-CBD) est le troisième agent de la classe des cannabinoïdes à avoir fait son apparition sur le marché canadien et est commercialisé sous le nom de Sativex^{MD}. Les deux cannabinoïdes qu'il contient sont extraits de la plante *Cannabis sativa*³. Cet agent s'administre à l'aide d'un vaporisateur par voie sublinguale ou buccogingivale³. Nous présentons un cas de prurit cholestatique réfractaire aux traitements conventionnels et ayant bien répondu au Δ -9-THC-CBD.

Description du cas

Le cas rapporté est celui d'une patiente de 86 ans admise en maison de soins palliatifs à la suite d'un diagnostic de cholangiocarcinome deux mois plus tôt. Au moment du diagnostic, les seuls symptômes que présentait la patiente étaient le prurit et un ictère important. Mis à part l'âge avancé, aucun antécédent médical prédisposant à ce type de tumeur ne figurait au dossier. Parmi les autres antécédents, on note de l'hypertension artérielle, de la constipation, de l'ostéoporose et une infection urinaire récente. Étant donné la nature palliative du traitement, aucune investigation n'a été faite quant à l'histologie, au stade et à la localisation de la tumeur au niveau des voies biliaires. Aucune chimiothérapie ou radiothérapie n'a été envisagée. La pose d'une dérivation biliaire palliative a été tentée sans succès au moment du diagnostic.

À l'admission, le principal symptôme présenté par la patiente était le prurit lié à la cholestase. Aucune échelle n'a systématiquement été utilisée pour faire le suivi du prurit pendant l'hospitalisation. L'amélioration ou la détérioration du prurit rapportée subjectivement par la patiente a toutefois fait l'objet d'une description détaillée. Ce dernier se présentait le plus souvent aux avant-bras, aux jambes, au cou et à la tête mais pouvait également être

Louis-Etienne Marchand, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôtel-Dieu de Lévis et était étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique au CHUL (CHUQ) au moment de la rédaction de l'article

Mélanie Simard, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) et à la Maison Michel Sarrazin

généralisé. Il était assez constant en intensité, mais s'exacerbait en crise de prurit intense à raison d'une fois par jour en moyenne. Ces crises se présentaient généralement en fin de nuit, nuisaient à la qualité du sommeil de la patiente et affectaient grandement sa qualité de vie.

Au moment de l'admission, la patiente prenait les médicaments suivants : hydromorphone 1 mg par voie orale régulièrement toutes les 4 heures, pancrélipase (Cotazym 65B^{MD}) 1 capsule trois fois par jour avec les repas, docusate de sodium 100 mg le matin et 200 mg au coucher, sennosides 12 mg le matin et triméprazine 2,5 mg régulièrement toutes les 4 heures. Deux semaines avant l'hospitalisation, elle avait également commencé à prendre l'undécanoate de testostérone 40 mg deux fois par jour pour le traitement du prurit. Ce médicament a été supprimé au moment de l'admission.

En raison du contexte palliatif du traitement, peu de mesures sériques des marqueurs de la fonction hépatique et biliaire ont été effectuées. Les valeurs disponibles au moment du diagnostic sont les suivantes : alanine aminotransférase 308 U/L (valeur normale = 0-35 U/L), aspartate aminotransférase 175 U/L (valeur normale = 0-35 U/L) et phosphatase alcaline 1262 U/L (valeur normale = 30-120 U/L). Un mois avant l'hospitalisation, la clairance à la créatinine de la patiente était estimée à 80 ml/min, et la valeur de la bilirubine conjuguée s'élevait à 28 µmol/L (valeur normale = 0-4 µmol/L). Au jour 50, cette valeur avait

augmenté à 274 µmol/L, indiquant une progression de la cholestase.

Les médicaments essayés sans succès avant l'admission pour soulager le prurit sont la diphenhydramine et l'hydroxyzine (doses non disponibles). La paroxétine avait également été prescrite pour cette indication, mais a été supprimée après une seule dose de 10 mg, car la patiente présentait des nausées et de la confusion. Les traitements topiques essayés comprennent des crèmes à base de menthol, de pramoxine ou d'hydrocortisone, qui se sont également révélés inefficaces.

La chronologie et les doses des agents utilisés contre le prurit durant l'hospitalisation sont présentées au tableau I. Le prurit est resté assez constant des jours 1 à 49 du séjour hospitalier, mis à part les jours 12 à 14 où aucune mention de prurit n'est faite au dossier. La nabilone (Cesamet^{MD}) a été administrée du jour 1 à 14 à une dose titrée à 0,250 mg au coucher. Aucune amélioration n'a été notée quant au sommeil et au prurit nocturne de la patiente. L'ondansétron et la triméprazine ont également été administrés du jour 1 à 56 sans amélioration notable à la suite de l'introduction ou de changements de doses. L'administration de l'undécanoate de testostérone a été prise au jour 5 à une dose de 40 mg deux fois par jour, puis interrompue au jour 7 pour des raisons d'inefficacité. La rifampicine à une dose de 150 mg deux fois par jour et la mirtazapine à une dose de 7,5 mg au coucher ont été introduites respective-

Tableau I : Médication contre le prurit au cours de la première hospitalisation

Jours	1	2 - 4	5 - 6	7 - 13	14 - 23	24 - 27	28 - 34	35 - 44	45 - 48	49 - 55	56 - 58	59 - 66	
Ondansétron (voie orale)	2 mg 2x/jour	-----		↑ 8 mg 2x/jour	-----			↓ 4 mg 2x/jour	↑ 8 mg 2x/jour	----->	Arrêt	8 mg 2x/jour	
Nabilone (voie orale)	0,125 mg au coucher	↑ 0,25 mg au coucher	----->		Arrêt								
Triméprazine (voie orale)	2,5 mg 4x/jour	-----			↓ 2,5 mg 3x/jour	2,5 mg 4x/jour + au besoin	-----		↓ 2,5 mg 2x/jour + au besoin	----->			Arrêt
Undécanoate de testostérone (voie orale)			40 mg 2x/jour	----->		Arrêt							
Rifampicine (voie orale)				150 mg 2x/jour	----->								
Mirtazapine (voie orale)							7,5 mg au coucher	----->					
Δ-9-THC-CBD (sublinguale ou buccogingivale)										1 vap. 2x/jour	↑ 1 vap. 2x/jour + au besoin	----->	

↑ : augmenter à; Δ-9-THC : Δ-9-tetrahydrocannabinol; CBD : cannabidiol; vap : vaporisation; x/jour : fois par jour

ment aux jours 7 et 28. l'administration de ces agents a été poursuivie durant toute la durée de l'hospitalisation.

Le Δ -9-THC-CBD a été introduit au jour 49 de l'hospitalisation à raison d'une vaporisation buccale ou sublinguale deux fois par jour. Dès le lendemain du début du traitement, soit au jour 50, on note une disparition complète des crises de prurit, qui se produisaient auparavant une fois par jour en moyenne. Subjectivement, la patiente se disait également soulagée à 80 % du prurit occasionnel qu'elle présentait. L'ondansétron et la triméprazine ont été supprimés au jour 56 en raison du soulagement observé. Il y eut toutefois reprise de l'ondansétron à une dose de 8 mg par voie orale deux fois par jour au jour 59 en raison d'une récurrence de crise de prurit en fin d'après-midi. Au total, la patiente n'a présenté qu'une seule crise de prurit après l'introduction du Δ -9-THC-CBD et a mentionné un peu de prurit occasionnel en fin d'après-midi entre les jours 61 à 65. Au total, trois entre-doses de Δ -9-THC-CBD ont été utilisées par la patiente entre les jours 56 à 65, dans chaque cas en fin d'après-midi. Au jour 66, le prurit étant en grande partie résolu et l'état général s'étant amélioré, la patiente a pu retourner à son domicile. La médication prescrite au départ pour soulager le prurit était la suivante : ondansétron 8 mg par voie orale deux fois par jour, rifampicine 150 mg deux fois par jour, mirtazapine 7,5 mg au coucher et Δ -9-THC-CBD une vaporisation buccale ou sublinguale deux fois par jour avec une vaporisation au besoin en entre-dose.

Mis à part la médication pour le prurit, la patiente a également reçu de l'halopéridol à intervalles réguliers pour traiter et prévenir le délirium, de la méthotriméprazine pour l'insomnie et l'anxiété, de la ciprofloxacine pour une infection urinaire présentée au jour 22, du lactulose puis du polyéthylène glycol 3350 pour de la constipation. Des analgésiques opioïdes (hydromorphone ou morphine) lui ont également été administrés durant toute la durée de l'hospitalisation pour de la douleur abdominale ainsi qu'une toux persistante.

Environ sept mois après sa première hospitalisation, la patiente a été réadmise en maison de soins palliatifs dans un contexte de détérioration de l'état général et de douleur importante sous forme d'allodynie. La prise de médicaments par voie orale étant de plus en plus difficile, la mirtazapine et la rifampicine ont été supprimées quatre jours avant cette seconde admission. Au cours de l'hospitalisation, la patiente est demeurée sous ondansétron 8 mg sous-cutané deux fois par jour et Δ -9-THC-CBD une vaporisation buccale ou sublinguale une à deux fois par jour. Aucune récurrence de prurit n'a été constatée jusqu'au décès de la patiente au jour 23 de l'hospitalisation.

Analyse

On définit la cholestase comme un obstacle à l'écoule-

ment de la bile pouvant se produire en tout point de sa trajectoire⁴. Indépendamment de son étiologie, le prurit peut être une complication de la cholestase. On estime qu'entre 70-88 % des patients atteints d'un cancer avancé et présentant une obstruction biliaire en seront atteints¹⁵. L'intensité de ce prurit est grandement variable d'une personne à l'autre⁵. Pour certains patients, la fatigue, le manque de sommeil et l'inconfort qui en découlent peuvent rendre ce symptôme plus inconfortant que la douleur.

Le prurit cholestatique est une forme de prurit systémique, c'est-à-dire qu'il provient d'un organe autre que la peau⁶. Cette classification distingue le prurit cholestatique des prurits d'origine dermatologique, neuropathique ou psychogénique⁶. Typiquement, le prurit cholestatique se présente à la paume des mains et à la plante des pieds bien qu'il puisse aussi être généralisé⁷. Son intensité suit également un rythme circadien⁷. De façon générale, il tend à être plus important entre la fin de l'après-midi et le début de la nuit⁷.

La cause de l'obstruction menant à la cholestase peut varier selon le type de cancer présenté. Trois phénomènes différents peuvent se produire : (i) une obstruction par extension locale de la tumeur et compression des voies biliaires, (ii) une obstruction par envahissement métastatique au niveau intrahépatique ou des ganglions lymphatiques situés en périphérie des voies biliaires, ou (iii) une obstruction causée par la tumeur primaire elle-même^{8,9}. Cette dernière situation correspond à ce qui se passe en présence d'un cholangiocarcinome⁹. La localisation de l'obstruction dans les voies biliaires peut aussi varier selon le type de cancer présenté⁸. Dans le cas du cholangiocarcinome, on note que l'obstruction est périhilaire dans 50-60 % des cas, mais qu'elle peut également être intrahépatique (20-25 %) ou extrahépatique distale (20-25 %) ¹⁰.

La nature exacte de l'agent pruritogène s'accumulant en présence de cholestase demeure à ce jour théorique. On sait toutefois que ce pruritogène est produit par le foie, excrété dans la bile et qu'il ne s'agit probablement pas des sels biliaires¹¹. En effet, il n'existe aucune corrélation clinique entre le taux sanguin de bilirubine et la présence ou l'intensité du prurit¹¹. On associerait plutôt le prurit cholestatique à une augmentation de l'activité opioïdérique centrale¹². Les éléments suivants viennent appuyer cette hypothèse : (i) une élévation du taux d'opioïdes endogènes en présence de cholestase, (ii) une régulation négative des récepteurs opioïdes *mu* dans certains modèles animaux de cholestase et (iii) la présence de symptômes de sevrage chez les patients naïfs aux opioïdes et recevant un antagoniste des récepteurs opioïdes¹². Il existe une interrelation étroite entre les voies de signalisation du prurit et celles de la douleur¹³. Au niveau du système nerveux périphérique, la perception du prurit est transmise par des fibres afférentes démyélinisées de type C semblables à celles transmettant la douleur, mais distinctes de celles-ci¹³.

Il existe deux approches de traitement palliatif pour le soulagement du prurit cholestatique : l'approche invasive et l'approche pharmacologique. L'approche invasive consiste à contourner l'obstruction par un moyen chirurgical ou non chirurgical afin de permettre l'écoulement libre de la bile⁸. Afin de soulager le prurit et la cholestase, l'écoulement d'au moins 30 % de la bile doit être obtenu¹⁴. La méthode chirurgicale consiste le plus souvent en la formation d'une dérivation entre les voies biliaires et le jéjunum⁸. La méthode non chirurgicale comprend souvent la pose d'un tuteur (métallique ou de plastique) dans les voies biliaires par voie percutanée ou par endoscopie⁸. Les différentes techniques mentionnées ci-dessus permettent, lorsqu'elles sont effectuées avec succès, une résolution de l'ictère et un soulagement du prurit de près de la totalité des patients¹⁴⁻¹⁶. On note toutefois que l'efficacité de cette approche est moindre lorsque l'obstruction se situe dans la région périhilaire plutôt que distale⁸.

Plusieurs médicaments sont utilisés dans le traitement du prurit cholestatique. Selon leur mécanisme d'action, on peut les séparer en deux groupes : (i) les médicaments augmentant l'élimination du pruritogène au niveau hépatique ou biliaire et (ii) ceux agissant sur les voies de signalisation et la perception du prurit¹¹. Peu d'essais cliniques ont été réalisés sur le soulagement pharmacologique du prurit cholestatique dans un contexte de cancer. La majorité de l'information disponible doit donc être extrapolée de populations présentant un prurit cholestatique d'étiologie autre, notamment la cirrhose biliaire primaire¹⁷.

Les trois agents ayant été le plus étudiés pour le traitement du prurit cholestatique sont la cholestyramine, la rifampicine et les antagonistes des récepteurs opioïdes (naloxone et naltrexone)⁷. Tandon et coll. ont récemment révisé la littérature médicale quant à l'efficacité et à la sécurité de ces agents¹⁷. Sur les 12 études à répartition aléatoire avec groupe témoin retenues par les auteurs, deux portaient sur la cholestyramine, quatre sur la rifampicine et six sur les antagonistes des récepteurs opioïdes. Une diminution significative du prurit a été observée avec la rifampicine et les antagonistes des récepteurs opioïdes¹⁷. Quant à la cholestyramine, les deux études retenues ont été exclues de l'analyse malgré des résultats positifs à cause de l'hétérogénéité de leur population¹⁷.

Il est important de considérer le profil d'effets indésirables de ces médicaments afin que le choix du traitement soit approprié. Les antagonistes des récepteurs opioïdes, malgré leur efficacité, peuvent provoquer des symptômes de retrait (nausées, vomissements, céphalées, crampes abdominales), et ce, même si les patients sont naïfs aux opioïdes^{12,17}. Ceci rend ces agents moins intéressants dans un contexte de soins palliatifs, puisque la majorité des patients prennent un opioïde pour le soulagement de la douleur. Il en est de même pour la cholestyramine, étant donné son goût désagréable et ses

nombreuses interactions médicamenteuses liées à la réduction de l'absorption gastro-intestinale de certains médicaments⁴. De plus, puisque cet agent agit en liant le pruritogène sécrété dans la bile au niveau intestinal, son utilité est théoriquement limitée en présence d'une obstruction complète des voies biliaires. Finalement, la rifampicine est généralement bien tolérée mais présente également un risque important d'interactions médicamenteuses par induction du métabolisme hépatique¹⁷. Une incidence d'hépatotoxicité allant jusqu'à 13 % à trois mois est rapportée avec cet agent; un suivi régulier de la fonction hépatique est recommandé à court et à long terme⁷.

La sérotonine étant potentiellement impliquée dans la perception du prurit, certains médicaments agissant sur ce neurotransmetteur ont été étudiés en présence de cholestase⁷. La sertraline, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, est l'antidépresseur ayant été le plus étudié dans ce contexte. Elle est efficace pour une majorité de patients pour cette indication, mais le soulagement obtenu demeure partiel¹⁸. La mirtazapine et la paroxétine sont deux autres antidépresseurs dont l'efficacité a également été rapportée¹⁹⁻²¹. Les résultats quant à l'efficacité de l'ondansétron, un antagoniste des récepteurs 5HT₃, sont mitigés²². Dans une étude menée par Jones et coll., la prise orale d'ondansétron n'était pas associée à une amélioration significative du prurit cholestatique²³. Certains auteurs considèrent tout de même cet agent comme choix de traitement en raison de l'amélioration subjective qu'il procure à certains patients²². Les différentes voies d'administration disponibles et sa bonne tolérabilité en font également un choix intéressant dans un contexte de soins palliatifs.

Plusieurs rapports de cas isolés et non confirmés dans le cadre d'essais cliniques avec groupe témoin rapportent l'efficacité des agents suivants dans le traitement du prurit cholestatique : métronidazole, phénobarbital, propofol et lidocaïne^{7,11}. Les androgènes (danazol et testostérone) sont une autre classe de médicaments fréquemment utilisés dans ce contexte, dont l'usage n'est appuyé que par des rapports de cas^{24,25}. Pour obtenir une description plus détaillée des agents étudiés dans le traitement du prurit cholestatique et pour en savoir plus sur les doses et posologies à utiliser, les lecteurs peuvent se référer à l'article très complet de Kremer et coll⁷.

L'histamine n'étant pas un médiateur-clé dans le prurit cholestatique, les antihistaminiques sont généralement inefficaces⁴. L'efficacité parfois observée serait davantage liée à leur effet sédatif⁴. Bergasa et coll. ont aussi évalué l'efficacité du gabapentin auprès de patients présentant un prurit cholestatique et ont observé une aggravation du prurit dans le groupe recevant cet agent²⁶.

La découverte du système endocannabinoïde est assez récente; elle date du début des années 1990. Ce système

se compose de récepteurs spécifiques, de ligands naturels et d'enzymes responsables de leur biosynthèse et de leur dégradation²⁷. À ce jour, deux récepteurs propres aux cannabinoïdes ont été découverts, les récepteurs CB1 et CB2²⁷. Les ligands naturels de ces récepteurs sont pour la plupart des dérivés de l'acide arachidonique, les deux principaux étant l'anandamide (arachidonoyléthanolamine) et le 2-arachidonoylglycérol²⁸.

Le mécanisme par lequel le système endocannabinoïde participerait au soulagement du prurit demeure spéculatif. La présence des récepteurs CB1 et CB2 au niveau des kératinocytes et des fibres nerveuses sensibles de la peau indique peut-être une action périphérique²⁹. Certains auteurs émettent également l'hypothèse d'une action centrale des cannabinoïdes sur le prurit^{2,30}.

La seule série de cas portant sur l'utilisation des cannabinoïdes par voie systémique dans le traitement du prurit est celle de Neff et coll.². Les auteurs rapportent trois cas de prurit cholestatique ayant répondu à la prise orale de Δ -9-THC. Les caractéristiques des ces cas sont présentées au tableau II. Aucun des cas rapportés ne portait sur un prurit cholestatique présenté dans un contexte de cancer avancé ou chez des personnes âgées².

Discussion

D'un point de vue chronologique, le soulagement du prurit cholestatique présenté par la patiente semble attribuable au Δ -9-THC-CBD. En effet, une amélioration importante a été observée dès le lendemain du début de la prise du médicament. Ce soulagement semble également s'être maintenu dans le temps, et ce, jusqu'au décès de la patiente au jour 23 de la seconde hospitalisation. L'effet observé durait au moins 12 heures, soit jusqu'à la dose suivante. Cette durée semble supérieure à celle rapportée par Neff coll., qui mentionnaient une durée de soulagement du Δ -9-THC variant entre 2 et 6 heures².

Les voies sublinguale et bucco-gingivale utilisées pour l'administration du Δ -9-THC-CBD ont permis de poursuivre le traitement même lorsque la voie orale n'était plus utilisable. La possibilité d'utiliser ces voies d'administration confère un avantage au Δ -9-THC-CBD pour les patients en soins palliatifs, dont la voie orale est souvent compromise en fin de vie.

Avant d'attribuer au Δ -9-THC-CBD l'amélioration du prurit présenté par la patiente, il est important d'exclure les autres causes possibles de soulagement du prurit. Au moment où l'administration du Δ -9-THC-CBD a

Tableau II : *Trois cas de prurit cholestatique traités avec le Δ -9-THC (Marinol^{MD}) selon Neff et coll.²*

Patient	Étiologie cholestase	Traitements essayés	Efficacité du Δ -9-THC
Femme 22 ans Antécédents : lupus érythémateux, glomérulonéphrite Durée du prurit : 8 mois	Iatrogénique (médroxyprogestérone IM)	Diphenhydramine (25 mg 4x/jour), Cholestyramine (4 g 4x/jour), Hydroxyzine (100 mg 4x/jour), Phénobarbital (50 mg 2x/jour), Rifampin (600 mg/jour), AUDC (15 mg/kg/jour), Plasmaphérèse	Dose : 5 mg 3x/jour Efficacité : complète et résolution du prurit nocturne Durée de l'effet : 4-6 h suivant une dose
Femme 31 ans Aucun antécédent Durée du prurit : 8 mois	Iatrogénique (médroxyprogestérone IM)	Diphenhydramine (25 mg 4x/jour), Cholestyramine (4 g 4x/jour), AUDC (900 mg/jour), Doxépine (50 mg 3x/jour), Phénobarbital (50 mg 2x/jour), Rifampin (600 mg/jour), Traitements topiques, Photothérapie, Plasmaphérèse	Dose : 5 mg 3x/jour Efficacité : complète Durée de l'effet : 2-3 h suivant une dose
Femme 57 ans Aucun antécédent Durée du prurit : 3 ans	Cirrhose biliaire primaire de stade 3	AUDC (900 mg/jour), Cholestyramine (4 g 4x/jour), Diphenhydramine (25-50 mg 3x/jour), Rifampin (600 mg/jour), Naltrexone (50 mg 3x/jour), Hydroxyzine (50 mg 3x/jour), Prednisone (10 mg/jour), Plasmaphérèse, Traitements topiques	Dose : 2,5 mg au coucher Efficacité : partielle, amélioration du prurit nocturne Durée de l'effet : 4-6 h suivant une dose Innocuité : sensation de tête légère (dose diminuée à 2,5 mg au coucher)

x/jour : fois par jour; Δ -9-THC : Δ -9-tetrahydrocannabinol; AUDC : acide ursodéoxycholique; h : heure; IM : intramusculaire

commencé, au jour 49, la patiente prenait quatre médicaments pour traiter son prurit : la rifampicine, la mirtazapine, la triméprazine et l'ondansétron.

L'efficacité de la rifampicine apparaît de façon générale dans les deux semaines suivant le début de sa prise¹⁷. Le médicament ayant été introduit au jour 7 de l'hospitalisation, il est peu probable que son efficacité ait été retardée jusqu'au jour 50. De plus, la patiente n'a présenté aucun prurit au cours de la seconde hospitalisation à la suite de l'arrêt de la rifampicine. Il en est de même pour la mirtazapine, dont l'administration a commencé au jour 28 et a été interrompue avant la seconde hospitalisation sans qu'il y ait eu de changement de la condition de la patiente.

La triméprazine, comme les autres antihistaminiques, est généralement peu efficace pour le soulagement du prurit cholestatique⁴. Aucune détérioration de la condition de la patiente n'a été observée à la suite de sa cessation au jour 56.

On ne peut cependant pas exclure une efficacité possible de l'ondansétron dans le cas présenté. L'administration de cet agent a été interrompue au jour 56 puis reprise au jour 59 en raison d'une récurrence de crise de prurit. Aucune autre crise n'a été présentée et la prise du médicament s'est poursuivie en concomitance avec le Δ -9-THC-CBD jusqu'au décès de la patiente. Il est donc difficile de départager à coup sûr l'efficacité des deux médicaments. Toutefois, l'absence de soulagement lors de la prise de l'ondansétron des jours 1 à 49 indique davantage une efficacité liée au Δ -9-THC-CBD.

Deux interactions médicamenteuses semblent cliniquement importantes dans le cas présenté. On observe une diminution significative des concentrations du Δ -9-THC-CBD et de l'ondansétron lorsque ces derniers sont administrés en concomitance avec la rifampicine^{31,32}. Ceci est principalement dû à l'induction du cytochrome P450 3A4 par la rifampicine. Toutefois, ces deux interactions auraient pour conséquence de diminuer l'efficacité de l'ondansétron et du Δ -9-THC-CBD et ne nous permettent pas de départager l'efficacité relative de ces deux médicaments dans le soulagement du prurit.

Un autre point important à discuter est l'inefficacité de la nabilone, qui a été prise par la patiente des jours 1 à 14 à une dose titrée à 0,25 mg au coucher. La nabilone est un analogue synthétique du Δ -9-THC, ayant une structure chimique et des propriétés pharmacologiques semblables à ce dernier (agoniste CB1 et CB2)^{33,34}. Dans la majorité des études portant sur l'efficacité de la nabilone dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la dose utilisée était de 2 mg deux fois par jour³⁴. Dans l'étude de Neff et coll., le soulagement du prurit par la prise de Δ -9-THC durait entre 2 et 6 heures selon le cas rapporté². Il est donc possible que

la faible dose de nabilone reçue et la prise unique de cet agent aient été insuffisantes pour produire un soulagement notable du prurit de la patiente.

Conclusion

Le cas présenté est celui d'une dame souffrant d'un prurit cholestatique réfractaire aux traitements conventionnels, mais ayant bien répondu au Δ -9-THC-CBD. Il s'agit, selon nous, du premier rapport de cas d'utilisation de ce médicament pour cette indication. Dans un contexte de soins palliatifs, lorsque les premières lignes de traitements s'avèrent inefficaces ou contre-indiquées, le Δ -9-THC-CBD devient un agent intéressant en vertu de sa voie d'administration et de son profil de tolérance. Peu de littérature scientifique appuie l'usage des cannabinoïdes dans le soulagement du prurit cholestatique. Leur efficacité mérite, selon nous, d'être investiguée dans le cadre d'essais cliniques.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Louis-Etienne Marchand

Hôtel-Dieu de Lévis

Département de pharmacie

143, rue Wolfe

Lévis (Québec) G6V 3Z1

Téléphone : 418 835-7121

Télécopieur : 418 835-7178

Courriel : Louis-Etienne_Marchand@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc* 2002;56:835-41.
2. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E et coll. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2117-9.
3. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:607-15.
4. Bergasa NV. Medical palliation of the jaundiced patient with pruritus. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:113-23.
5. Robson PC, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody LA, Holmes R et coll. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Ann Surg Oncol* 2000;17:2303-11.
6. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A et coll. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4.
7. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68:2163-82.
8. Baron TH. Palliation of malignant obstructive jaundice. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:101-12.
9. Larghi A, Tringali A, Lecca PG, Giordano M, Costamagna G. Management of hilar biliary strictures. *Am J Gastroenterol* 2008;103:458-73.
10. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD et coll. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51(suppl. 6):Vi1-9.
11. Bergasa NV. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12:219-34.
12. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM* 2002;95:547-52.
13. Binder A, Koroschetz J, Baron R. Disease mechanisms in neuropathic itch. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:329-37.
14. Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol* 2005;14:59-74.

15. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994;35:467-70.
16. Chaudhary A, Dhar P, Tomey S, Sachdev A, Agarwal A. Segment III cholangiojejunostomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1997;21:866-70; discussion 70-1.
17. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-36.
18. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-74.
19. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:288-91.
20. Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1105-12.
21. Zyllicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:121-4.
22. Jones EA. Pruritus and fatigue associated with liver disease: is there a role for ondansetron? *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:645-51.
23. Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1196-9.
24. Walt RP, Daneshmend TK, Fellows IW, Toghiani PJ. Effect of stanozolol on itching in primary biliary cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:607.
25. Kolodny L, Horstman LL, Sevin BU, Brown H, Ahn YS. Danazol relieves refractory pruritus associated with myeloproliferative disorders and other diseases. *Am J Hematol* 1996;51:112-6.
26. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006;44:1317-23.
27. Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures - a short review. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;90:501-11.
28. Ramos JA, Gonzalez S, Sagredo O, Gomez-Ruiz M, Fernandez-Ruiz J. Therapeutic potential of the endocannabinoid system in the brain. *Mini Rev Med Chem* 2005;5:609-17.
29. Stander S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol* 2008;17:161-9.
30. Bergasa NV. Pruritus in chronic liver disease: mechanisms and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:10-6.
31. Bayer. Monographie de produit : SativexMD. [en ligne] <http://www.bayer.ca/files/SATIVEX-PM-ENG-11AUG2010-132251.pdf> (site visité le 29 novembre 2010).
32. GlaxoSmithKline. Monographie de produit : ZofranMD. [en ligne] http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Zofran_2010.pdf (site visité le 29 novembre 2010).
33. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4:507-30.
34. Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:85-95.

Abstract

Objectives: To present a case of cholestatic pruritus refractory to conventional treatment but that responded to delta-9-tetrahydrocannabinol-cannibidiol (-9-THC-CBD) in the form of a mouth spray (Sativex). To review the treatment of cholestatic pruritus.

Case summary: An 86-year-old woman with cholangiocarcinoma was admitted to a palliative care centre for cholestatic pruritus. This was manifested as intense pruritic exacerbations that decreased the patient's quality of life. During the patient's 66-day hospitalization, the following drugs were administered to attempt to relieve the pruritus: nabilone, ondansetron, trimeprazine, testosterone undecanoate, rifampicin, and mirtazapine. Significant and sustained relief was noted following the addition of -9-THC-CBD on day 49.

Discussion: Pruritus occurs frequently in cancer patients with cholestasis. Many pharmacological agents have been studied in small clinical trials or case reports. Few data from the literature support the use of cannabinoids for the treatment of cholestatic pruritus. From a chronological and clinical point of view, it is likely that -9-THC-CBD was effective for the relief of pruritus in this case.

Conclusion: Cannabinoids are a potential therapeutic option for relief of cholestatic pruritus. To better establish their place in therapy, their efficacy should be evaluated in the context of clinical trials.

Key words: cholestasis, pruritus, cannabinoid, rifampicin, ondansetron