



Actualités médicales 19.10.2018

Dr. Anna SIMON

Strasbourg

annasimon@live.fr

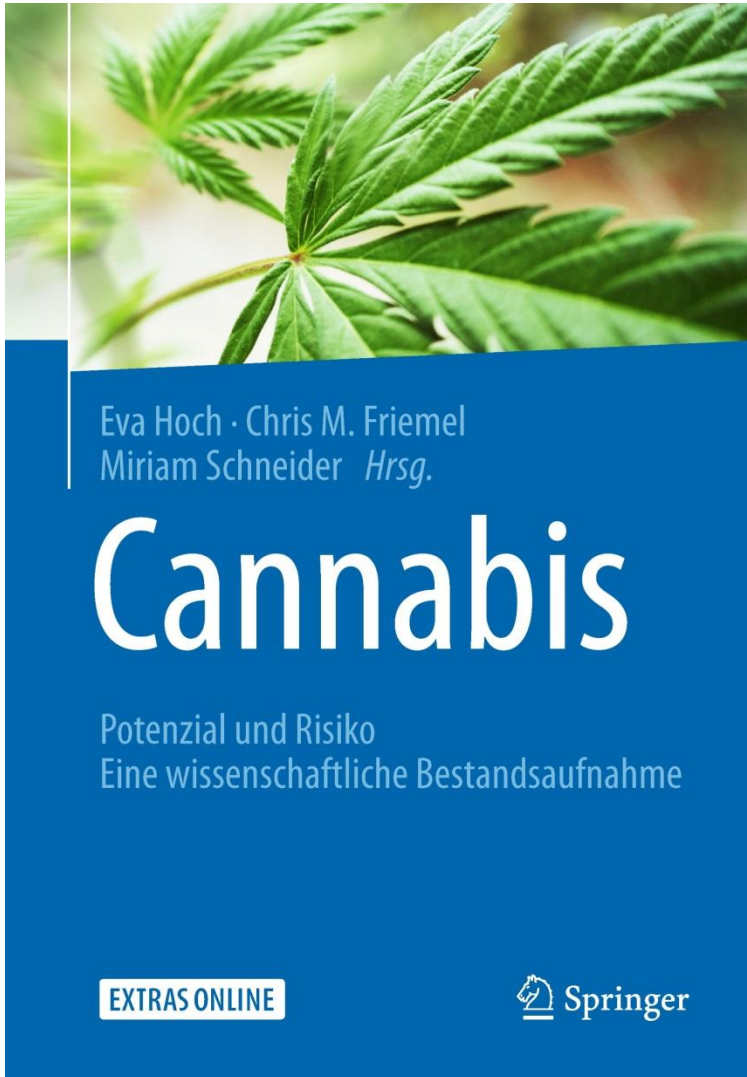
annasimon@free.fr



Groupe Hospitalier
Saint Vincent



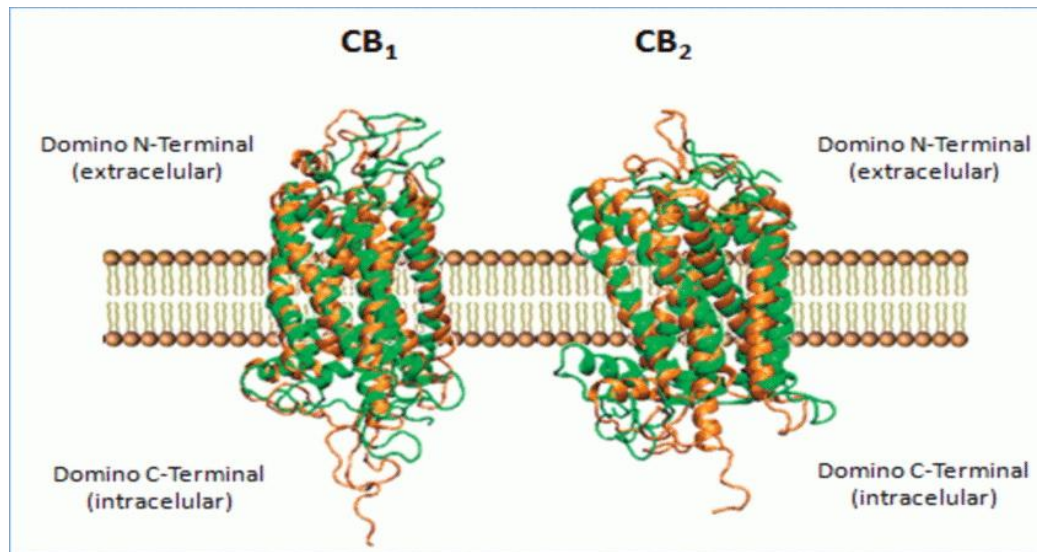
- *Liens d'intérêts déclarés par l'intervenant :*
- Aucun en relation avec cet exposé
- Participation au Congrès de la SFETD 2018 avec le laboratoire Kyowa Kirin Pharma



Springer, Automne 2018

Cannabis
Potentiel et risques
Un état des lieux scientifique

- Découverte des récepteurs aux cannabinoïdes chez l'homme en 1990 et 1993
- Deux récepteurs: CB1 et CB2
 - Récepteurs liés à la protéine G





Journée d'actualités médicales 2018

Cannabis – Quels effets sur le comportement et la santé ?

P. France, Inserm

Tableau 15.1 : Localisation des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés

Distribution
des
récepteurs
canna-
binoïdes

CB1
Système
nerveux
central

Structures	Marquage	Conséquences physiologiques	Références
Cerveau antérieur			
Amygdale	+		Herkenham et coll., 1990
Systèmes olfactifs	+		Herkenham, 1992
Cortex cérébral	++	Effets cognitifs	Tsou et coll., 1996, 1999
Noyaux de la base	++	Effets locomoteurs	Katona et coll., 1999
Hippocampe	++	Effets cognitifs (inhibition mémoire à court terme) et action antiépileptique	Rinaldi-Carmona et coll., 1996
		Effets endocriniens et antinociceptifs	Matsuda et coll., 1990, 1993
Thalamus/hypothalamus	+		Hohmann, 1999
			Marsicano et Lutz, 1999
			Westlake et coll., 1994
Cerveau médian	-		
Noyau gris	-		
Collicules	-		
Noyaux optiques	-		
Substances noire/aire tegmentale ventrale	-		
Cerveau postérieur			
Aire périaqueducule grise	+	Effets antinociceptifs	
Locus coeruleus	-		
Raphé	-		
Noyau ponté	-		
Tronc cérébral	-	Pas de dose létale, pas de mortalité aiguë	
Cervelet	++	Effets moteurs (équilibre)	

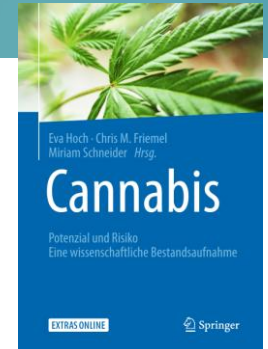
++: marquage abondant ; +: marquage intermédiaire ; -: marquage faible ou nul



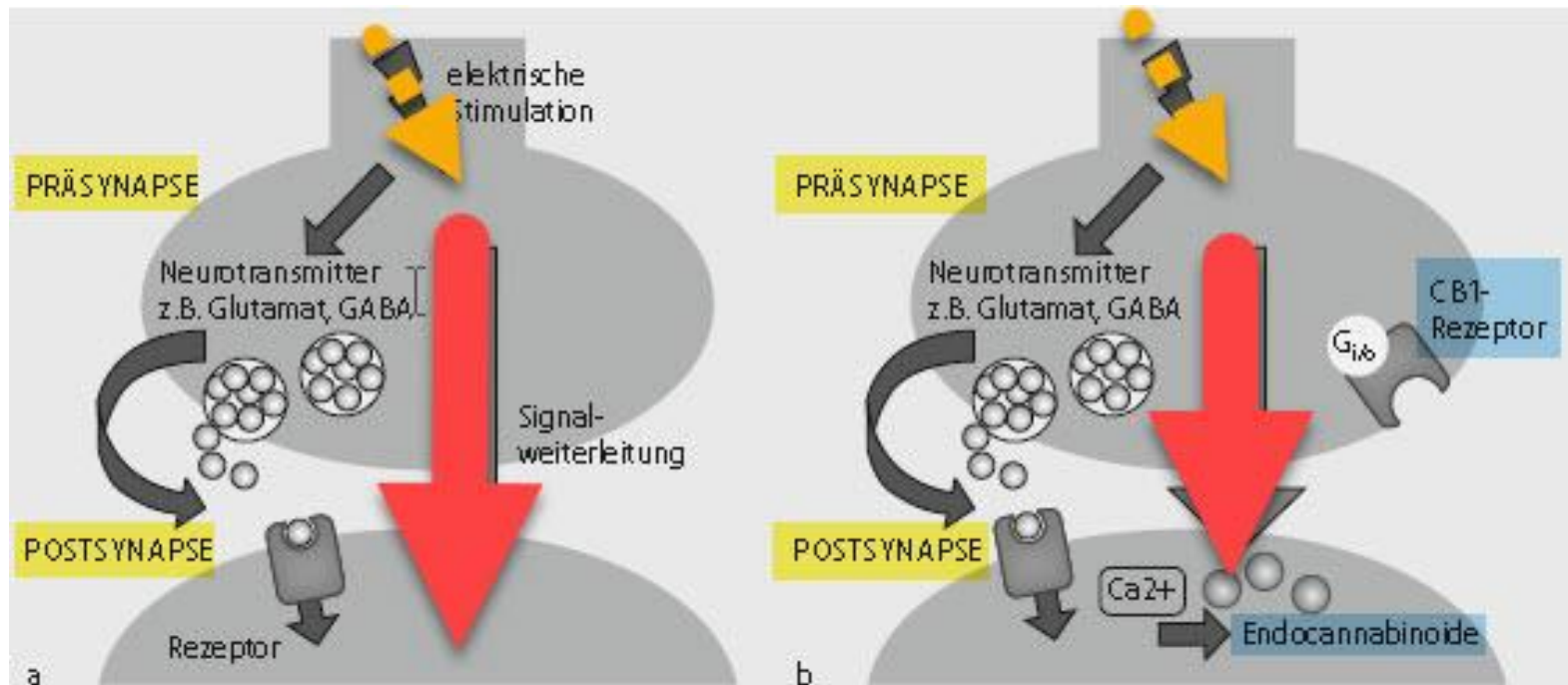
- Distribution des récepteurs cannabinoïdes
- **CB1**
 - Système nerveux central et périphérique
 - Certains tissus périphériques: les testicules, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales
 - Également les tissus qui participent à l'homéostasie métabolique: le tube digestif, l'adipocyte, le foie, le pancréas, le muscle squelettique



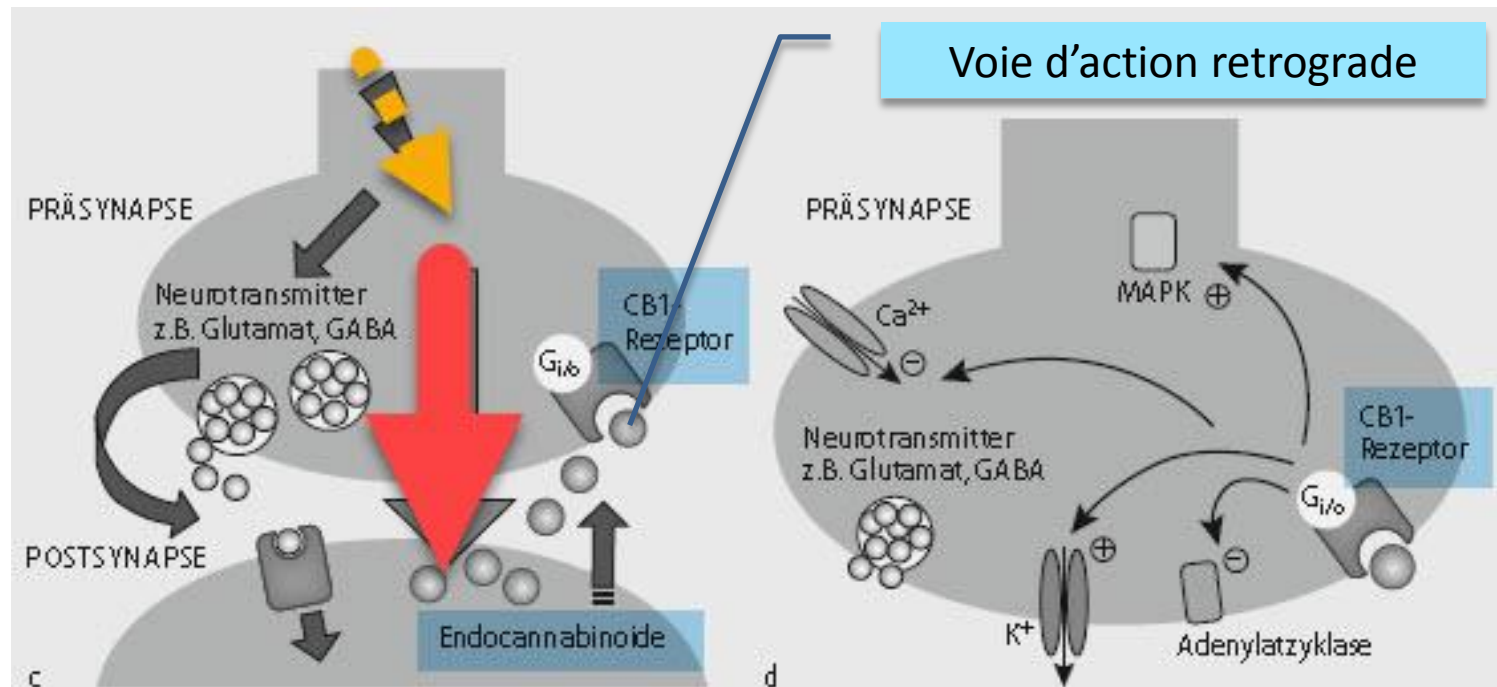
- Distribution des récepteurs cannabinoïdes
- **CB2**
 - Présence sur les cellules immunitaires comme les leucocytes (macrophages, CD4+ et CD8+-T-lymphocytes, B-Lymphocytes, Monocytes et Granulocytes neutrophiles), la rate et les amygdales
 - La microglie
 - Et dans d'autres tissus: poumon, os, structures vasculaires, intestins, organes reproductifs



- Mode d'action des endocannabinoïdes

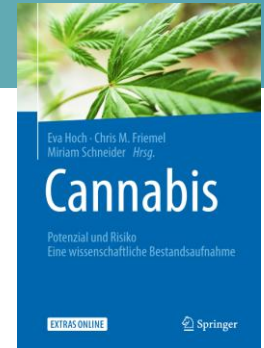


• Mode d'action des endocannabinoïdes

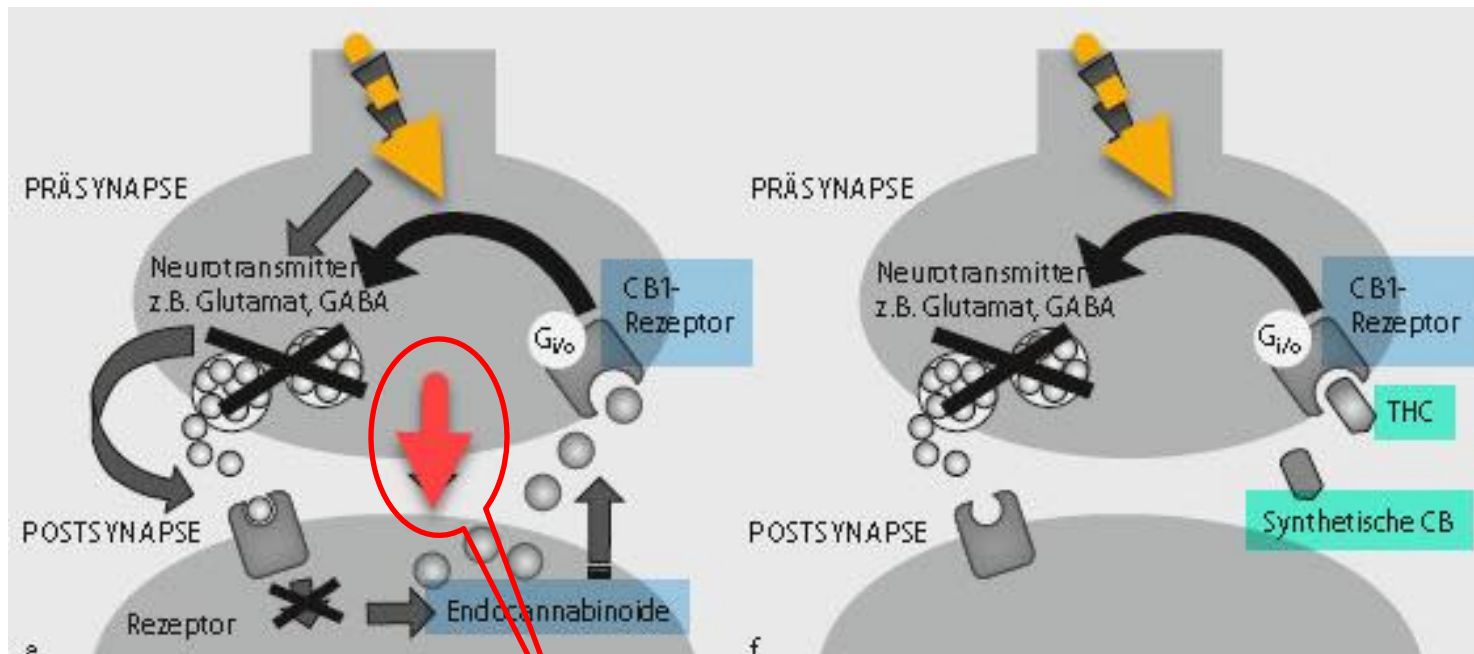


- Inhibition de la perméabilité des canaux calciques
- Modification de l'activité des canaux potassiques de type A

Réduction de l'activité de la synapse



- Mode d'action des endocannabinoïdes



Effets modulateurs sur la neurotransmission

Diminution de la transmission synaptique

Cannabis sativa, indica, ruderalis

489 composantes
dont

> 70 cannabinoïdes

Marijuana

Résine de cannabis

Endocannabinoïdes

- N-arachidonoyléthanolamine (AEA - Anandamide)
- 2-arachidonoylglycerol (2-AG)
-

Enzymes de dégradation:

- Fatty acid amine hydrolase (FAAH)
- Monoacylglycerol lipase

Cannabinoïdes synthétiques

- Δ^9 -THC Dronabinol (*Marinol**, *Syndros**)
- Nabiximols (*Sativex**) (2,7 mg THC + 2,5mg CBD à chaque bouffée)
- Nabilone (*Cesamet**, *Canemes**)
-
-

Phytocannabinoïdes

- Δ^9 -THC (*psychoactif*)
- Cannabidiol (CBD) (*non psychoactif*)
- Cannabinol (CBN)
- Cannabigerol (CBG)
- Tetrahydrocannabinavarin (THCV)



Interaction avec les récepteurs

- Δ^9 -THC
 - Agoniste aux récepteurs CB1 et CB2
 - Antagoniste au récepteur sérotoninergique 5-HT_{3A}
 - Modulation allostérique des récepteurs opiacés
 - Agoniste des récepteurs TRPV2, TRPV3 et TRPV4
- Cannabidiol
 - Affinité faible pour les récepteurs CB1 et CB2
 - Agoniste aux récepteurs 5-HT_{1A} et agoniste partiel aux récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{3A}



- En 2015
 - 3,8% (soit 183Mio de personnes) de la population mondiale ont consommé du cannabis
 - 26,3% de la population européenne (87,7Mio de personnes) entre 15 et 64 ans ont eu au moins une expérience avec du cannabis dans leur vie
 - Dont 7% (23,5Mio) durant les 12 derniers mois
 - Parmi les jeunes adultes (15 à 34 ans) 13,9% ont consommé du cannabis durant les 12 derniers mois (en France: 22,1%)
 - Les hommes consomment plus de cannabis que les femmes (en Allemagne 7,4% contre 4,9% des 18-64 ans)

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 2–6



- 50% des états des Etats Unis
- Canada

Herbal or magistral preparation of cannabis are authorized.

Cannabinoid-based medicines only are authorized.

Complete prohibition of cannabis and cannabinoid-based medicines.

Le Canada, l'Allemagne, les pays bas et plus que la moitié des états des Etats Unis autorisent le cannabis-herbe sous toutes ses formes

2018

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 2–6

Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America

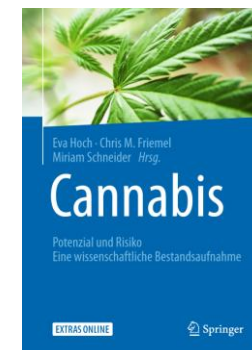
Ran Abuhasira^a, Liat Shbiro^b, Yuval Landschaft^c

^a Cannabis Clinical Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel
^b Israel Medical Cannabis Agency, Ministry of Health, Jerusalem, Israel

Tab. 1.3 Derzeit in Deutschland verschreibungsfähige Sorten von Cannabisblüten. (Nach Müller-Wahl und Grotenhermen 2017; KV)

Sorte	THC-Gehalt	CBD-Gehalt	Bezug aus
Bedrocan	ca. 22%	bis zu 1%	Niederlande
Bedrobinol	ca. 13,5%	bis zu 1%	Niederlande
Bedica granuliert	ca. 14%	bis zu 1%	Niederlande
Bediol granuliert	ca. 6,3%	ca. 8%	Niederlande
Bedrolite granuliert	bis zu 1%	ca. 9%	Niederlande
Princeton (MCTK007)	ca. 16,5%	bis zu 0,05%	Kanada
Houndstooth (MCTK001)	ca. 13,5%	bis zu 0,05%	Kanada
Penelope (MCTK002)	ca. 6,7%	bis zu 10,2%	Kanada
Argyle (MCTK005)	ca. 5,4%	bis zu 7%	Kanada
Pedarios 22/1	ca. 22%	bis zu 1%	Kanada
Pedarios 18/1	ca. 18%	bis zu 1%	Kanada
Pedarios 16/1	ca. 16%	bis zu 1%	Kanada
Pedarios 14/1	ca. 14%	bis zu 1%	Kanada
Pedarios 8/8	ca. 8%	ca. 8%	Kanada

THC = Tetrahydrocannabinol; CBD = Cannabidiol



Sortes de Cannabis médical disponibles en Allemagne



- Consommation des fleurs
 - Fumée (non recommandé)
 - Inhalation (vaporisateur)
 - Tisane (sachets individuels)
- En préparation magistrale huileuse, deux formes:
 - THC + CBD à 10mg/ml ou THC seul à 25mg/ml
- Dose de départ: 25 à 50mg
- Dose journalière: entre 0,2 à 3(voire 10)g/j
- Dose maximale pour 30 jours: 100g
- La plupart des patients utilisent entre 1 à 3g/jour



- Prix moyen / mois

- Fleurs de Cannabis 100g/mois 1500 à 2500€
- Marinol* 500mg/mois 3180€
- Dronabinol 500mg/mois en
préparation magistrale
(capsules/huile) 440 à 580€
- Sativex* 333€
(3 bouteilles à 90 bouffées =
THC=729mg pour une moyenne
de 9 bouffées/jour)



- En Allemagne prise en charge par les caisses d'assurance maladie après accord préalable (délai 30 jours);
- Pour des patients prise en charge en soins palliatifs, la caisse doit donner sa réponse sous trois jours.



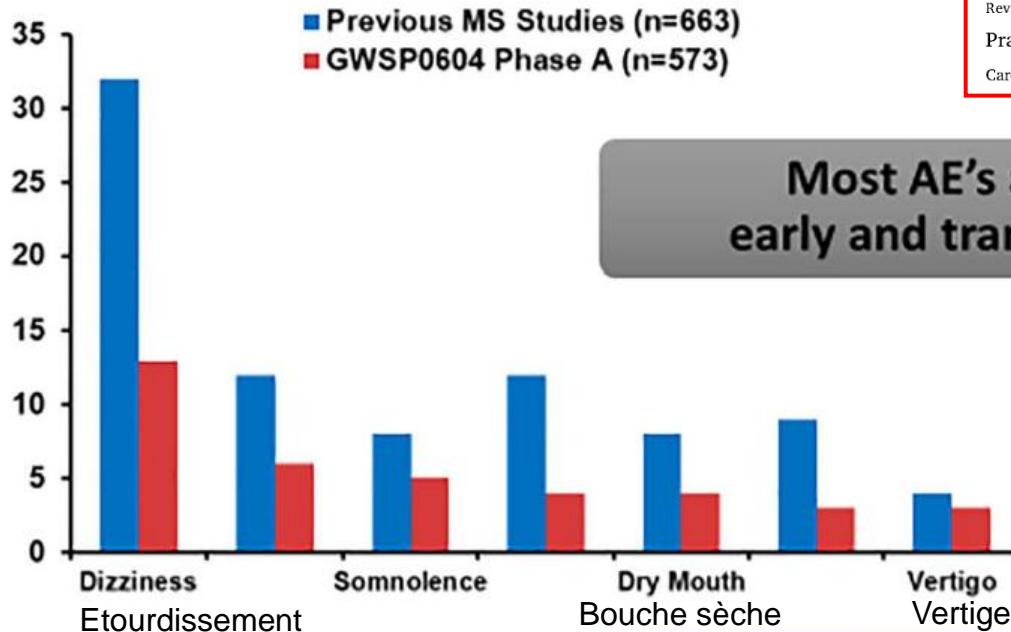
Administration factors in cannabis delivery methods.

Issue	Smoking/vaporisation	Oral	2018
Onset (min)	5–10	60–180	
Duration (h)	2–4	6–8	
Pro	Rapid action, advantage for acute or episodic symptoms (nausea/pain)	Less odor, convenient and discrete, advantage for chronic disease/symptoms	
Con	Dexterity required, vaporisers may be expensive, and not all are portable	Titration challenges due to delayed onset	
	Oromucosal	Topical	
	15–45	Variable	
	6–8	Variable	
	Pharmaceutical form (nabiximols) available, with documented efficacy and safety.	Less systemic effect, good for localised symptoms	
	Expensive, spotty availability	Only local effects	

Effets secondaires les plus fréquents des cannabinoïdes

ici Nabiximols

C.A. MacCallum, E.B. Russo



Most AE's are early and transient

Improved safety profile as result of modified 'lower and slower' dose titration regimen

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 12-19

Contents lists available at ScienceDirect

ELSEVIER

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim **2018**

Review Article

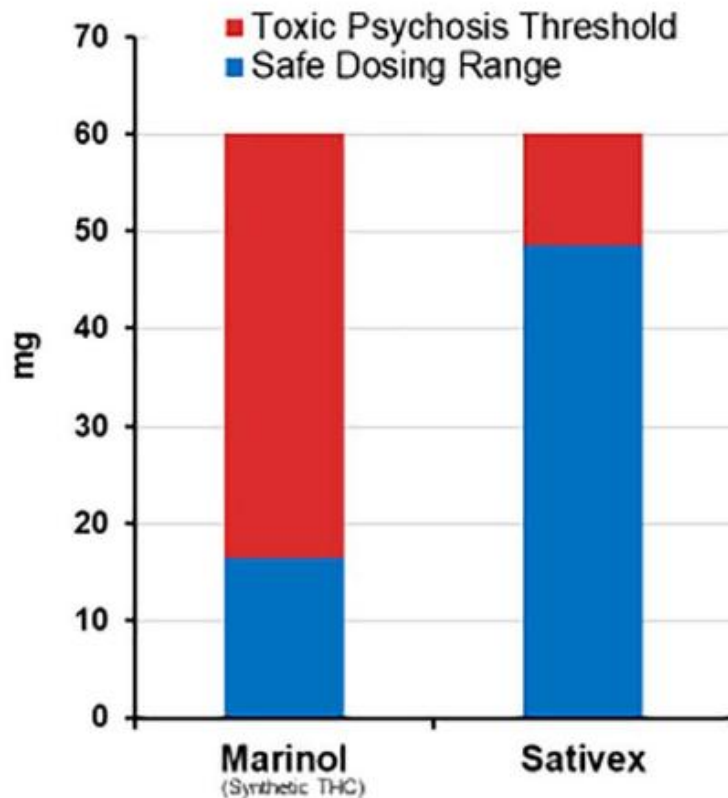
Practical considerations in medical cannabis administration and dosing

Caroline A. MacCallum^{a,*}, Ethan B. Russo^b

Adverse events associated with cannabis-based medicines.

Side effect	Most common	Common	Rare
Drowsiness/fatigue	✓		
Dizziness	✓		
Dry mouth	✓		
Cough, phlegm, bronchitis (Smoking only)	✓		
Anxiety	✓		
Nausea	✓		
Cognitive effects	✓		
Euphoria		✓	
Blurred vision		✓	
Headache		✓	
Orthostatic hypotension			✓
Toxic psychosis/paranoia			✓
Depression			✓
Ataxia/dyscoordination			✓
Tachycardia (after titration)			✓
Cannabis hyperemesis			✓
Diarrhea			✓

- Cannabidiol peut contre-balancer les effets secondaires du Δ^9 -THC



Results imply a markedly better therapeutic index and safety margin for nabiximols (THC/CBD extracts) over pure THC

Table VI. Physiological effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. These dose-dependent effects have been observed in clinical studies, *in vivo* or *in vitro*

Body system	Effects
Psyche and perception	Fatigue, euphoria, enhanced well-being, dysphoria, anxiety, reduction of anxiety, depersonalisation, increased sensory perception, heightened sexual experience, hallucinations, alteration of time perception, aggravation of psychotic states, sleep
Cognition and psychomotor performance	Fragmented thinking, enhanced creativity, disturbed memory, unsteady gait, ataxia, slurred speech, weakness, deterioration or amelioration of motor coordination
Nervous system	Analgesia, muscle relaxation, appetite stimulation, vomiting, antiemetic effects, neuroprotection in ischaemia and hypoxia
Body temperature	Decrease of body temperature
Cardiovascular system	Tachycardia, enhanced heart activity, increased output, increase in oxygen demand, vasodilation, orthostatic hypotension, hypertension (in horizontal position), inhibition of platelet aggregation
Eye	Reddened conjunctivae, reduced tear flow, decrease of intraocular pressure
Respiratory system	Bronchodilation
Gastrointestinal tract	Hyposalivation and dry mouth, reduced bowel movements and delayed gastric emptying
Hormonal system	Influence on luteinising hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, prolactin, somatotropin, thyroid-stimulating hormone, glucose metabolism, reduced sperm count and sperm motility, disturbed menstrual cycle and suppressed ovulation
Immune system	Impairment of cell-mediated and humoral immunity, immune stimulation, anti-inflammatory and antiallergic effects
Fetal development	Malformations, growth retardation, impairment of fetal and postnatal cerebral development, impairment of cognitive functions
Genetic material and cancer	Antineoplastic activity, inhibition of synthesis of DNA, RNA and proteins

DRUG DISPOSITION

Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4): 327-360
0012-9658/03/0004-0327/\$30.00/0

© Adis International Limited. All rights reserved.

Clin Pharmacokinet 2003; 42 (4)

**Pharmacokinetics and
Pharmacodynamics of Cannabinoids**

Franjo Grotenhermen

Nova-Institut, Hürth, Germany

2003

Effets cliniques du Δ^9 -THC



Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2018; 9: 220–234

Published online 5 February 2018 in Wiley Online Library [wileyonlinelibrary.com] DOI: 10.1002/jcsm.12273

Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine

2018

Martin Mücke^{1,2,3,*}, Megan Weier^{4,5*}, Christopher Carter^{1*}, Jan Copeland⁴, Louisa Degenhardt⁴, Henning Cuhls¹, Lukas Radbruch^{1,6}, Winfried Häuser^{7*} & Rupert Conrad^{8*}

1) *Quelle amélioration de nausées et vomissements sous chimiothérapie anticancéreuse?*

- Cannabinoïdes sont plus efficace que des antipsychotiques, prokinétiques et antagonistes de la dopamine
- NNT = 4:1 pour une réduction complète des symptômes
- Manque d'études récentes avec des antiémétiques récents (25 études > 25ans, 3 études < 10ans, seulement une étude compare Dronabinol et Ondansétron qui sont équivalents pour leur efficacité (57-58% absence de nausées). Pas d'avantage à combiner Dronabinol ET Sétron)
- Effets secondaires: NNH = 6:1, somnolence 57%, vertiges 43%, confusion 25%, bouche sèche 25%, anxiété 25%

2) Amélioration de l'anorexie et prise de poids chez le patient cancéreux?

- Pas de différence statistique contre placebo (dronabinol/nabiximols/cannabis fumé/extrait de phytocannabis).
- 2 études: dronabinol versus acétate de mégestrole (Megace*), efficacité supérieure de l'acétate de mégestrole, qui, en plus, était mieux supporté.

3) Amélioration de l'anorexie et prise de poids chez le patient HIV+/AIDS?

- Etudes < 1995, 6 RCT's, 5 RCT's montrent une prise de poids.
- Cannabinoïdes sont statistiquement supérieurs au placebo pour la prise de poids chez des patients HIV+/AIDS.

4) Amélioration de la douleur cancéreuse?

- 2 RCT's: Johnson et al. 2010, Portenoy et al. 2012, 517 patients au total
- Cannabinoïdes comme complément de traitement « add-on » (Nabiximols ou extrait de Δ^9 -THC)
 - Diminution douleur > 30%: *tendance* statistique
30,5% des patients (118/387) sous cannabinoïdes et 22,7% des patients (34/150) sous placebo rapportent une amélioration > 30%
 - « Amélioration globale », « diminution de la douleur moyenne »
- Tolérance: arrêts de traitement à cause d'effets secondaires: 16,2% sous cannabinoïdes et 14,5% sous placebo

Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2018; 9: 220–234
Published online 5 February 2018 in Wiley Online Library [wileyonlinelibrary.com] DOI: 10.1002/jcsm.12273

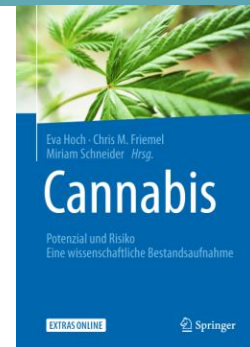
REVIEW

Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine

2018

Martin Mücke^{1,2,3,*}, Megan Weier^{4,5}, Christopher Carter¹, Jan Copeland⁶, Louisa Degenhardt⁶, Henning Cuhls¹, Lukas Radbruch^{1,6}, Winfried Häuser⁷ & Rupert Conrad⁸

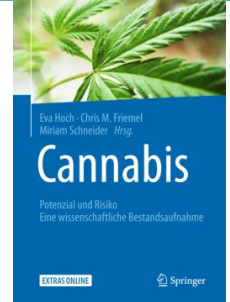
2018



5) Amélioration de douleurs chroniques?

- 28 RCT's – 2454 patients.
- Douleurs neuropathiques centrales, périphériques (diabète, chimiothérapie, HIV) cancer, fibromyalgie, sclérose en plaques, arthrite rhumatoïde, troubles musculo-squelettiques.
- Nabiximols (13 RCT's), Nabilon (tétrahydrocannabinol synthétique – 5 RCT's), THC fumé, oral, vaporisé, en spray sublingual
- 26 RCT's: contre placebo, 1 RCT: contre Amitryptilin, 1 RCT: cannabinoïde + gabapentine contre placebo + gabapentine
- Diminution de la douleur > 30% 3 RCT's différence statistique, sur le total des études: *tendance statistique (forte)*
- « Amélioration globale », « globalement moins de douleurs »
- Pas d'amélioration de la qualité de vie

2018



Analyse de sous-groupes:

6) *Amélioration de douleurs neuropathiques?*

- AVC, sclérose en plaque, HIV, diabète, neuropathie suite à chimiothérapie, alcool, douleur fantôme, zona, lésions neuropathiques iatrogènes périphériques (opération), blessures du plexus brachial, paraplégie, névralgie du trijumeau)
- Selon la méta-analyse considérée: amélioration de la douleur > 30% - tout juste significatif ou tout juste pas significatif, tendance statistique mais qui n'est pas cliniquement relevante car NNT = 14:1
- Pas d'amélioration de la qualité de vie

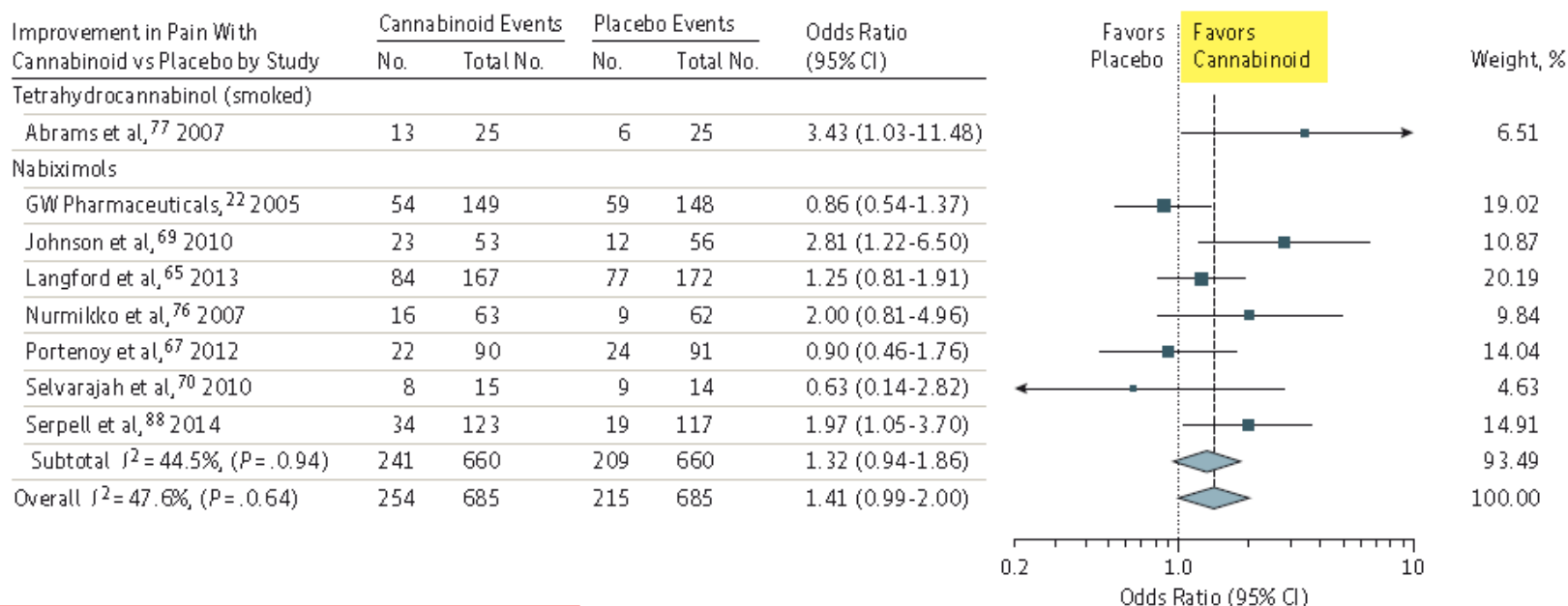
Original Investigation

2015

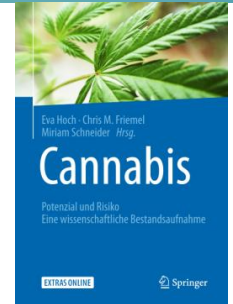
Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

Figure 2. Improvement in Pain



2018



7) *Cannabinoïdes et maladies rhumatismales?*

- Fibromyalgie, arthrose, douleurs dorsolombaires, arthrite rhumatoïde.
- Douleurs: tendance statistique
- Amélioration du dérouillage matinal, du sommeil



Original Investigation

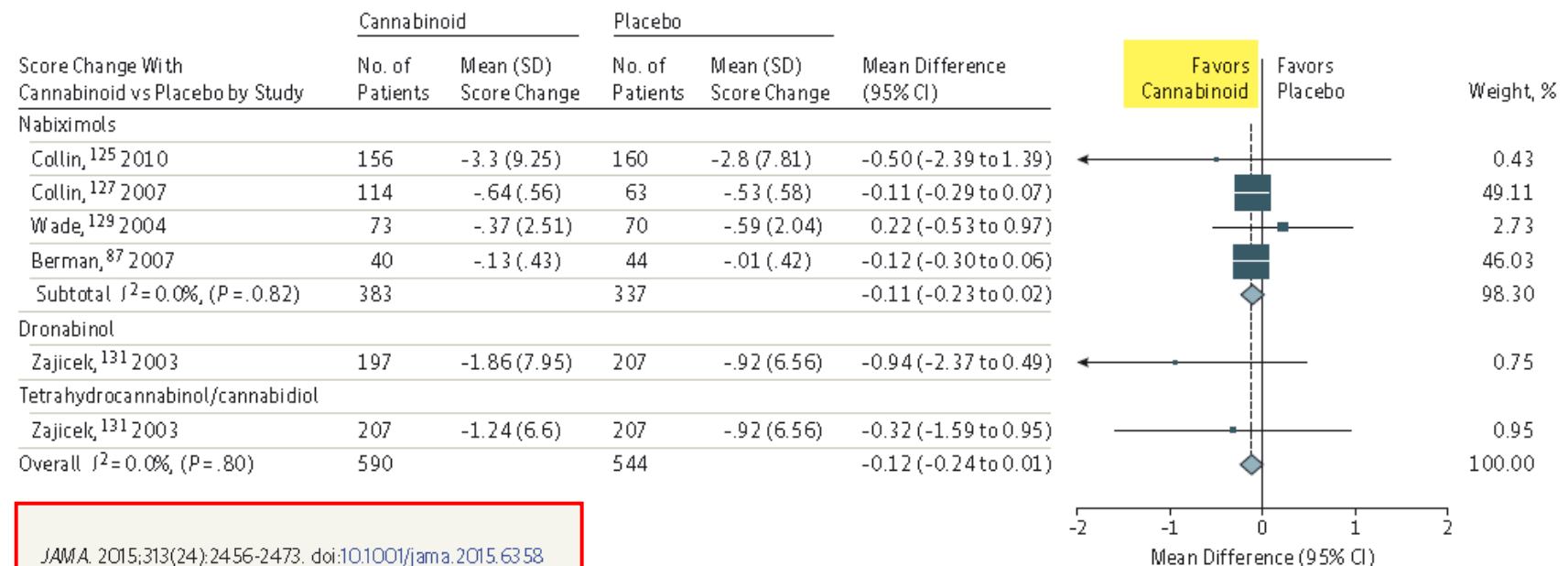
2015

Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

8. Cannabinoïdes et spasticité dans la sclérose en plaque ?

Figure 3. Change in Ashworth Score for Cannabinoid Compared With Placebo, Stratified According to Cannabinoid



JAMA. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
Last corrected on November 5, 2015.

Nature Reviews Cancer | AOP, published online 4 May 2012; doi:10.1038/nrc3247

OPINION

Towards the use of cannabinoids as antitumour agents 2012

Guillermo Velasco, Cristina Sánchez and Manuel Guzmán

- *Cannabinoïdes sont des immunomodulateurs.*
- Des effets anti-tumoraux ont été observée sur certaines cellules, gliome, mélanome, cancer hépatique et du pancréas.
- Des études en phase I sont en cours, les résultats sont en attente. (p.e. dans le traitement du glioblastome: chimiothérapie + Sativex).
- Un essai préclinique est publié: 9 patients atteints de gliomes en échappement à toute chimiothérapie: administration intracrânienne de cannabinoïdes; stabilisation voire diminution de la taille de la tumeur chez certains (pas tous) patients.
- Une utilisation dans le Graft-versus-Host-Syndrome est également envisagée

Nature Reviews Cancer | AOP, published online 4 May 2012; doi:10.1038/nrc3247

OPINION

Towards the use of cannabinoids as antitumour agents **2012**

Guillermo Velasco, Cristina Sánchez and Manuel Guzmán

Cancer Medicine **2018**

Open Access

REVIEW

The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology

Paweł Śledziński¹, Joanna Zeyland¹, Ryszard Słomski^{1,2} & Agnieszka Nowak¹

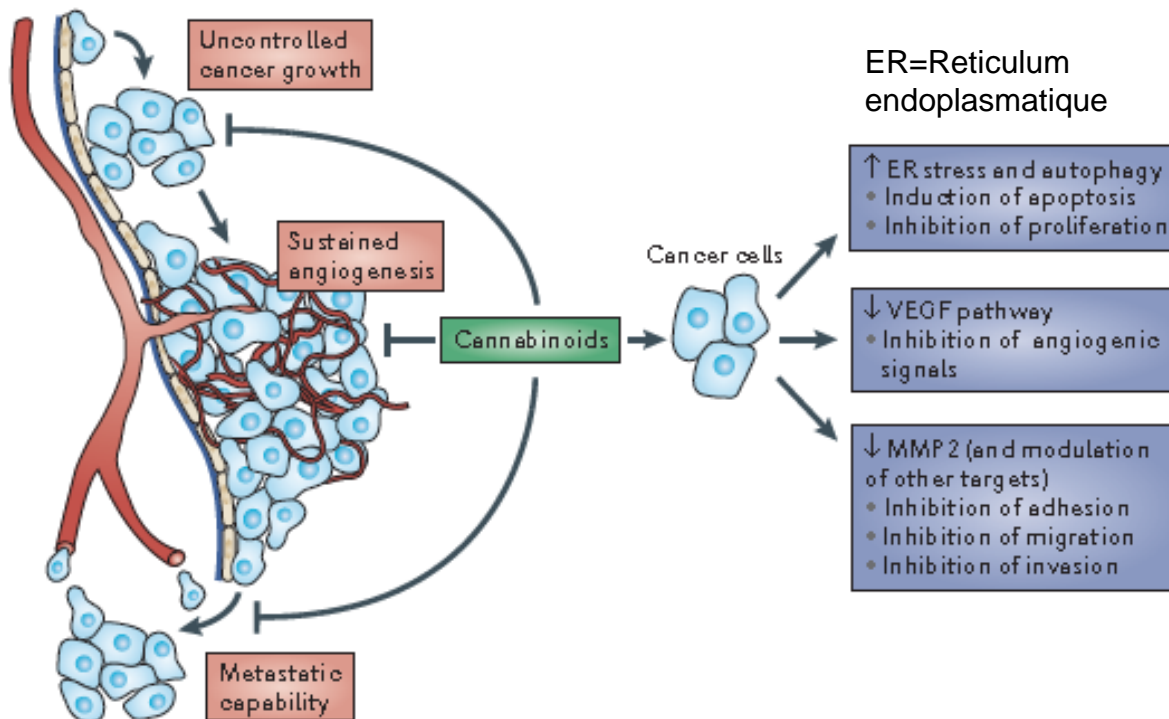


Figure 2 | General mechanisms of cannabinoid antitumour action.

Inhibition

- de la prolifération
- de la métastase
- de l'angiogénèse des cellules cancéreuses, menant à l'apoptose des cellules

Original Article

Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain



Aron H. Lichtman, PhD, Eberhard Albert Lux, MD, Robert McQuade, PhD, Sandro Rossetti, MD, Raymond Sanchez, MD, Wei Sun, PhD, Stephen Wright, MD, MA, Elena Kornyeveva, MD, PhD, and Marie T. Fallon, MB, ChB, MD

- **397 patients inclus dans 114 centres,**
USA, Belgique, Angleterre, Bulgarie, République Tchèque, Estonie, Allemagne, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Roumanie
- **Etude en double aveugle, randomisée,**
Nabiximols contre placebo

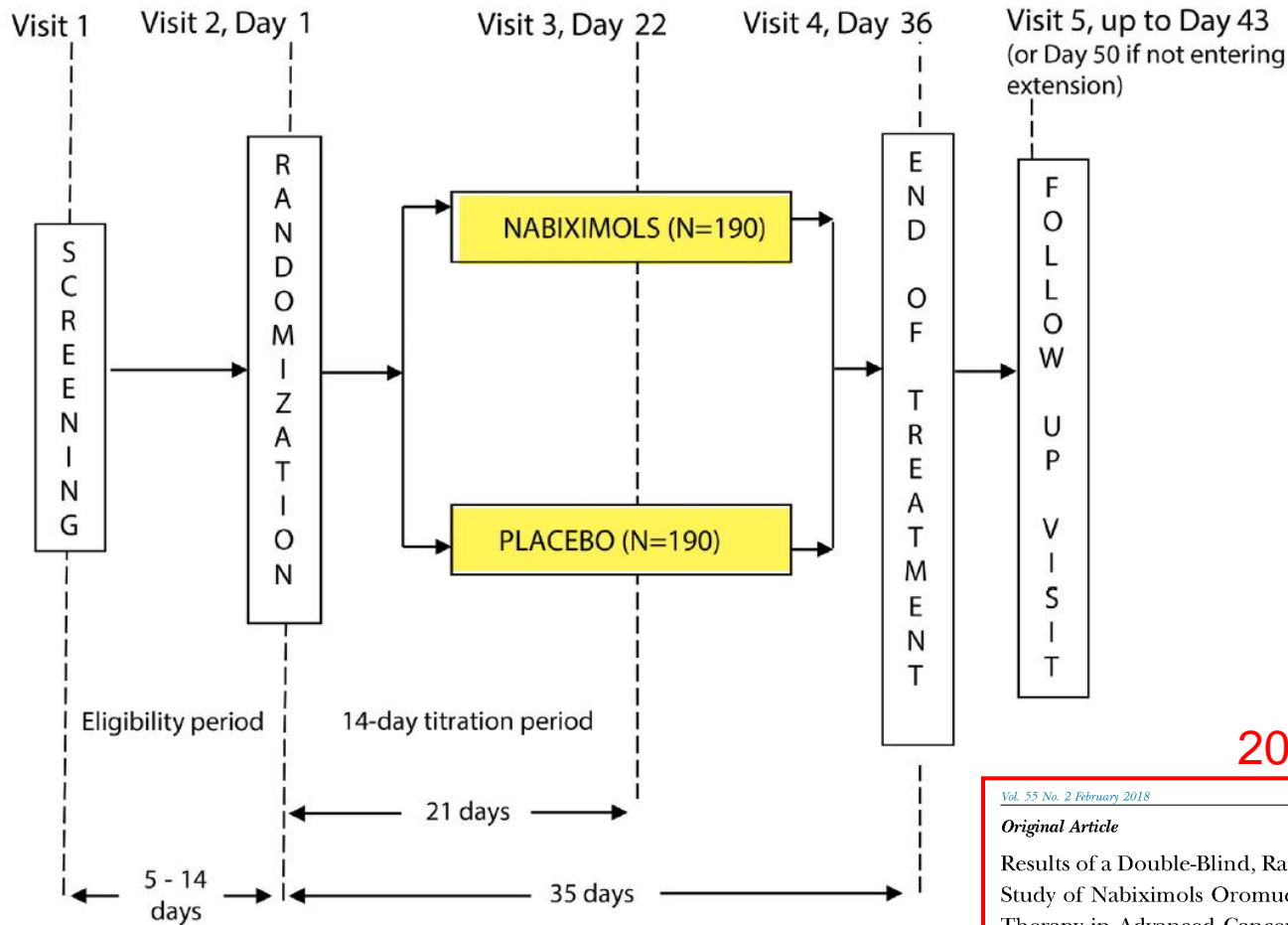


Fig. 1. Experimental design of this clinical trial.

2018

Vol. 55 No. 2 February 2018

Journal of Pain and Symptom Management 179

Original Article

Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain



Aron H. Lichtman, PhD, Eberhard Albert Lux, MD, Robert McQuade, PhD, Sandro Rossetti, MD, Raymond Sanchez, MD, Wei Sun, PhD, Stephen Wright, MD, MA, Elena Korniyeva, MD, PhD, and Marie T. Fallon, MB, ChB, MD

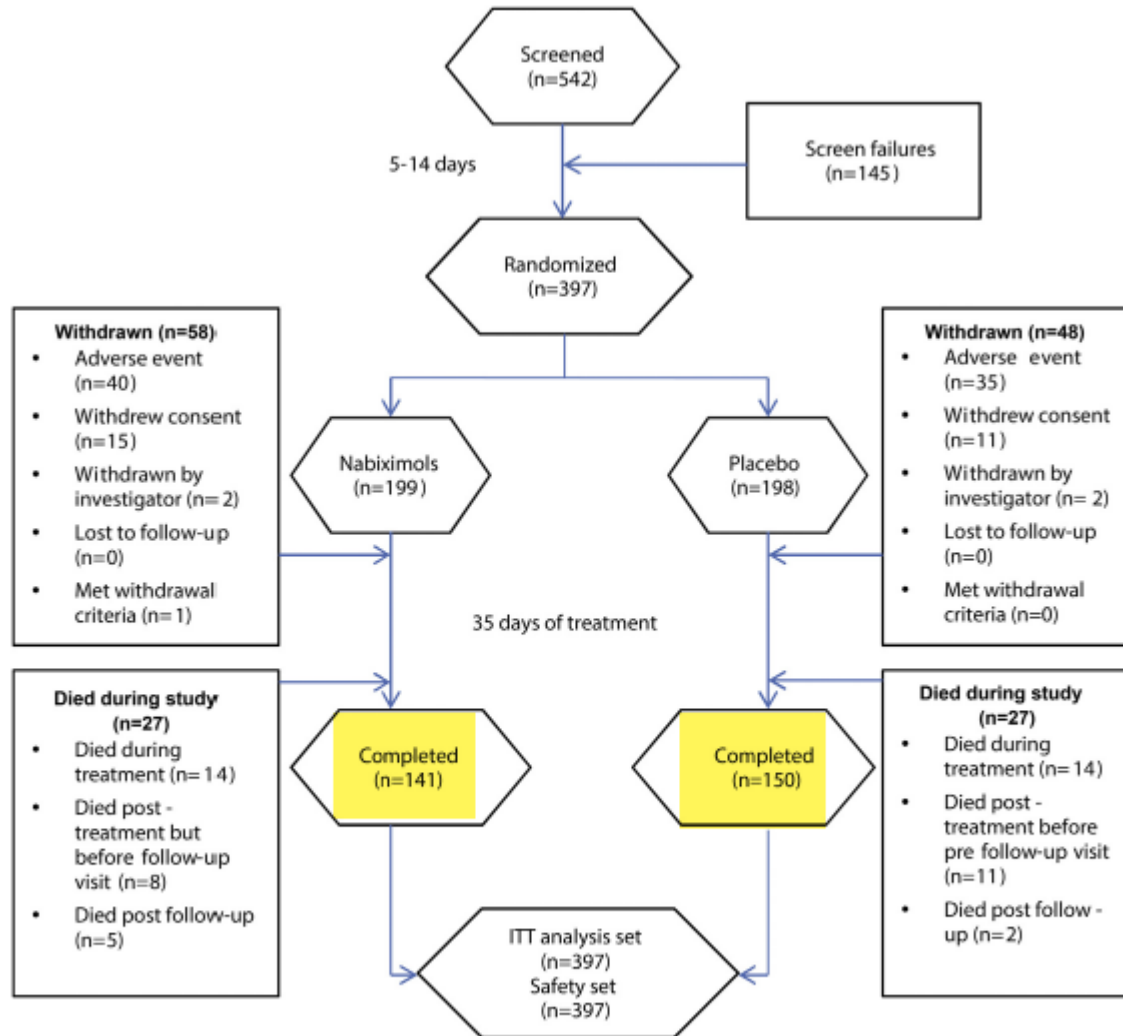


Fig. 2. CONSORT flow diagram for this study. ITT – intention to treat.

2018



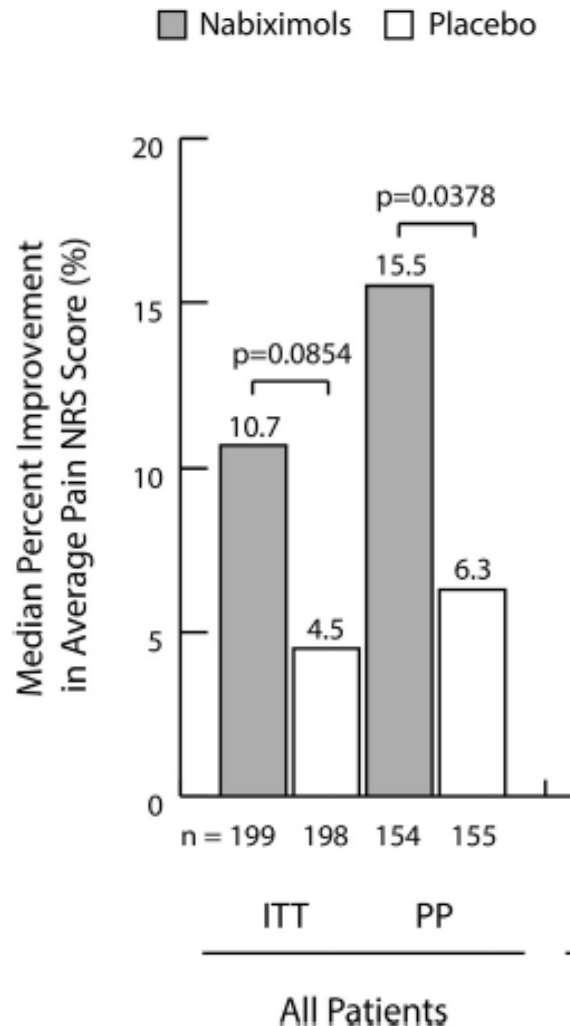
Table 1
Demographics and Baseline Characteristics

Item	Nabiximols (n = 199)	Placebo (n = 198)
Age, mean year (SD)	59.2 (12.0)	60.7 (11.1)
Male, n (%)	111 (55.8)	109 (52.0)
Race, n (%)		
White	185 (93.0)	185 (93.4)
Black	8 (4.0)	10 (5.1)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)
Other ^a	6 (3.0)	3 (1.5)
BMI, mean kg/m ² (SD)	26.8 (7.6)	26.0 (6.1)
Time since cancer diagnosis, mean year (SD)	3.3 (3.8)	3.3 (3.7)
Type of cancer pain, n (%)		
Neuropathic	26 (13.1)	25 (12.6)
Somatic	10 (5.0)	6 (3.0)
Visceral	26 (13.1)	29 (14.1)
Mixed	96 (48.2)	107 (54.0)
Bone	39 (19.6)	32 (16.2)
Other ^a	2 (1.0)	0 (0.0)
Average pain NRS score, mean (SD) ^b	5.6 (1.2)	5.6 (1.2)
Pain duration, mean year (SD)	1.7 (2.2)	1.7 (2.0)
Use of breakthrough opioid, n (%)	118 (59.3)	126 (63.6)
Daily opioid use, mean morphine equivalents (SD)		
Maintenance	167.5 (118.8)	159.7 (121.2)
Breakthrough	25.4 (38.3)	26.4 (40.4)
Total	192.9 (130.7)	186.1 (131.0)

BMI = body mass index; NRS = numerical rating scale; SD = standard deviation.

2018





- Pas de diminution de la dose d'opiacés
- À la 3^{ème} et la 5^{ème} semaine significatif:
 - Satisfaction exprimée par le patient
 - Changement global perçu par le patient

2018

Vol. 55 No. 2 February 2018

Journal of Pain and Symptom Management 179

Original Article

Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain



Aron H. Lichtman, PhD, Eberhard Albert Lux, MD, Robert McQuade, PhD, Sandro Rossetti, MD, Raymond Sanchez, MD, Wei Sun, PhD, Stephen Wright, MD, MA, Elena Korniyeva, MD, PhD, and Marie T. Fallon, MB, ChB, MD



Medical Cannabis in the Palliation of Malignant Wounds—A Case Report

2017

Vincent Maida, MD, MSc, BSc, CCFP (PC),
FCFP, ABHPM
University of Toronto, Toronto, Ontario,
Canada
E-mail: vincent.maida@utoronto.ca
McMaster University, Hamilton, Ontario,
Canada
Division of Palliative Medicine, William Osler
Health System, Toronto, Ontario, Canada

732 *Journal of Pain and Symptom Management*

Vol. 54 No. 5 November 2017

Clinical Note

Topical Medical Cannabis: A New Treatment for Wound Pain—Three Cases of Pyoderma Gangrenosum

Vincent Maida, MD, MSc, BSc, and Jason Corban, MD, CM, Hon BSc

- Homme de 44 ans, cancer épidermoïde de la joue droite depuis 3 ans, traité au départ par chirurgie, radio- et chimiothérapie, rechute avec fistule oro-cutanée.
- EN = 9/10 malgré hydromorphone, prégabaline, dexaméthasone.
- Proposition de cannabis médical en vaporisateur THC 7,25% et CBD 8,21%, bien supporté, dose journalière 0,5 à 1g/jour, arrêt prégabaline et dexaméthasone, diminution hydromorphone de 25%



Medical Cannabis in the Palliation of Malignant Wounds—A Case Report

2017

- La plaie se creuse et vaporiser devient impossible. Proposition d'appliquer localement un extrait huileux de THC 5,24% et CBD 8,02%. 4 applications / jour. Soulagement de la douleur 10 à 15 minutes après application, durant environ 2 heures.
- Diminution de la taille de la plaie sous application topique.

Clinical Data

Date	Tumor Size (cm ²)	Average Daily Pain Score (0–10)	Analgesics	MC Therapy	PPSv2 (%)
November 12, 2015	8.75	9	Hydromorphone 30 mg/day Pregabalin 150 mg/day Decadron 4 mg/day	Vaporized	90
December 10, 2015	12.33	3	Hydromorphone 8 mg/day	Vaporized	90
January 21, 2016	26.44	3	Hydromorphone 8 mg/day	Vaporized	80
March 17, 2016	44.16	4	Hydromorphone 10 mg/day	Topical Oil	70
April 21, 2016	41.90	4	Hydromorphone 20 mg/day	Topical Oil	60

MC – medical cannabis; PPSv2 – Palliative Performance Scale, version 2.

Clinical Note

Topical Medical Cannabis: A New Treatment for Wound Pain—Three Cases of Pyoderma Gangrenosum

2017

Vincent Maida, MD, MSc, BSc, and Jason Corban, MD, CM, Hon BSc



- 3 cas d'ulcère du MI, utilisation topique d'un extrait huileux de THC 5mg/ml + CBD 6mg/ml et chez 2 patients THC 7mg/ml + CBD 9mg/ml.
- Début de l'analgésie 3 à 5 minutes après application
- Les 3 patients: diminution douleur > 30%

Comparison of Mean Daily Pain Scores Before and After Initiating Treatment With TMC

Case	Mean Daily Pain Score Pre-TMC ± SD (n)	Mean Daily Pain Score Post-TMC ± SD (n)	P-Value	Percent Change (%)
1	8.25 ± .50 (4)	2.76 ± 1.34 (25)	0.0007	66.5
2	8.75 ± .46 (8)	2.33 ± 1.97 (6)	0.0006	73.4
3	4.29 ± .95 (4)	1.50 ± 1.60 (7)	0.0720	65.0

TMC – topical medical cannabis.



Journée d'actualités médicales 2018

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 20, Number 7, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2017.0197

Notes from the Editor

Cannabinoids in Palliative Medicine

Thomas B. Strouse, MD, Associate Editor

2017

- Evidence modérée que les cannabinoïdes sont utiles dans
 - Nausées et vomissement liés à la chimiothérapie
 - Stimulation de l'appétit chez le patient HIV/AIDS
 - Douleur chronique
 - Spasticité de la sclérose en plaque et de la paraplégie
 - Certaines formes d'épilepsie de l'enfant
 - Problèmes de sommeil
- Pourquoi s'en priver surtout dans des situations de soins palliatifs en absence d'alternative?
- Utiliser les médicaments à notre disposition.
- Faire en sorte que les patients puissent avoir du cannabis médical avec des concentrations de cannabinoïdes constantes.

Research Paper

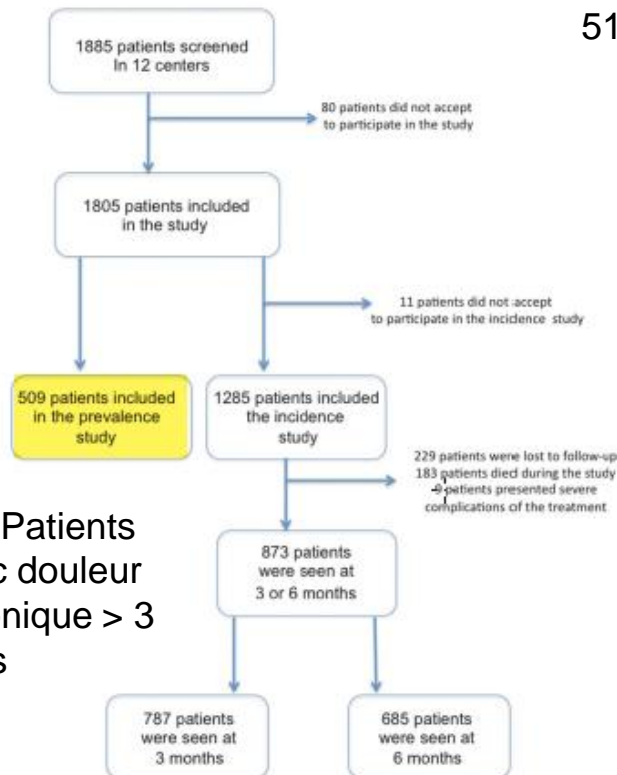
PAIN

Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer

Didier Bouhassira^{a,*}, Elisabeth Luporsi^b, Ivan Krakowski^c

June 2017 • Volume 158 • Number 6

2017



509 Patients avec douleur chronique > 3 mois

51% des patients étaient traités pour un cancer métastatique

Table 1

Demographics and clinical characteristics of the patients included in the study.

	Overall population	Prevalence study	Incidence study
No. of Patients	1805	509	873
Age, y	63.8 ± 21.2	61.4 ± 19.5	59.9 ± 21.8
Male, n (%)	695 (39.5)	204 (40.1)	358 (41.1)
Female, n (%)	1110 (61.5)	305 (59.9)	515 (58.9)
Location of the cancer, n (%)			
Breast	649 (39.7)	210 (41.2)	354 (40.5)
Colon/rectum	288 (17.6)	65 (12.7)	178 (20.3)
Head/neck	116 (7.1)	37 (7.3)	53 (6.0)
Lung	113 (6.9)	40 (7.8)	49 (5.6)
Gynecology	111 (6.8)	38 (7.4)	59 (6.7)
Prostate	84 (5.1)	27 (5.3)	45 (5.1)
Others	275 (15.2)	69 (13.5)	135 (15.5)

Kamovsky index, %

< 30	0.7	0	0.5
40-50	7.5	8.0	2.8
60-70	17.6	27.1	12.5
> 80	74.1	64.9	84.1

Research Paper

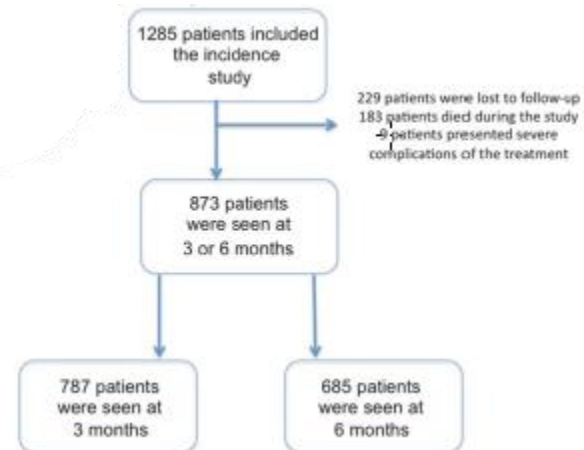
PAIN

Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer

Didier Bouhassira^{1,2*}, Elisabeth Lupton³, Ivan Krakowski² June 2017 • Volume 158 • Number 6

2017

- Prévalence de douleur chronique 28,2%
 - Liée à la tumeur 47,6%
 - Aux traitements 23,7%
 - Non liée au cancer 23,5%
- Incidence de la douleur
 - À 3 mois 16,6%
 - A 6 mois 24,1%





2017

- Prévalence de douleur neuropathique liée au cancer 4,8%
 - Liée dans $\geq 50\%$ des cas aux traitements
 - Traitement de la douleur neuropathique peu adapté
 - 51% paracétamol ou AINS
 - 39,3% opiacés mineur ou majeur
 - 28,3% antidépresseur/antiépileptiques
- } 24,6% opiacés + antidépresseurs/anti-épileptiques

Research Paper

PAIN

Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer

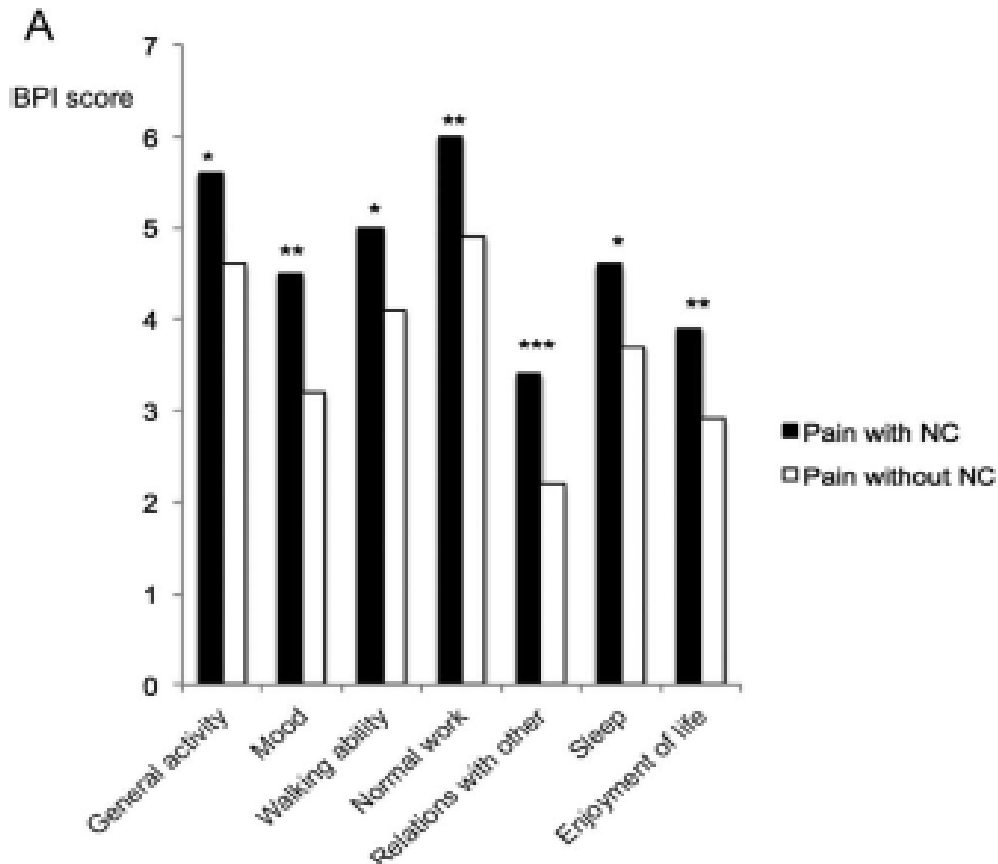
Didier Bouhassira^{1,2*}, Elisabeth Luporsi³, Ivan Krakowski⁴ June 2017 • Volume 158 • Number 6

2017

Répercussion de la douleur neuropathique plus importante que la douleur par excès de nociception

EN = $5,2 \pm 1,9$ versus
EN = $4,5 \pm 2,1$

Et BPI Score plus important dans tous les domaines



Review Article

Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence



Claudia Sommer, MD, and Giorgio Cruccu, MD

2017

- Lidocaïne 5%
 - AMM - uniquement douleurs post-zostériennes
 - 10 x 14cm = 700mg lidocaïne dans un hydrogel
 - Durée d'application - 12 heures
 - Max. 3 patches
- Capsaïcine 8%
 - AMM - Douleur neuropathique périphérique
 - 14 x 20cm
 - Action sur les récepteurs vanilloïdes TRPV1 avec désensibilisation durable (24 semaines)
 - Max. 4 patches



Review Article

Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence

Claudia Sommer, MD, and Giorgio Cruccu, MD **2017**

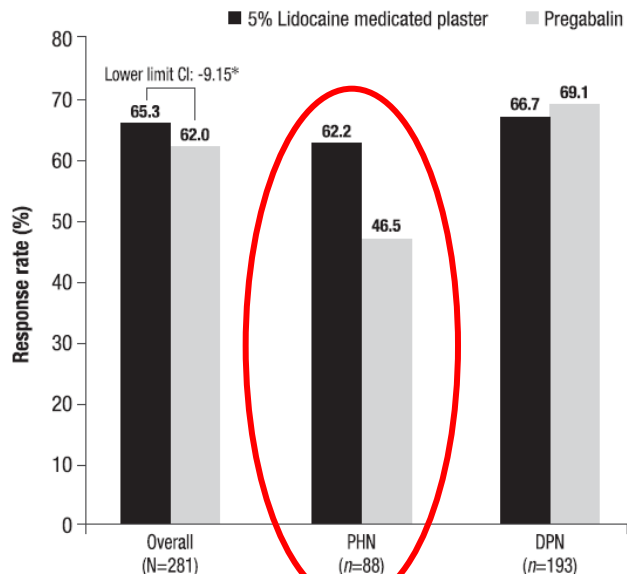
CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINIONS
VOL. 25, NO. 7, 2009, 1663-1676

ORIGINAL ARTICLE

5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study

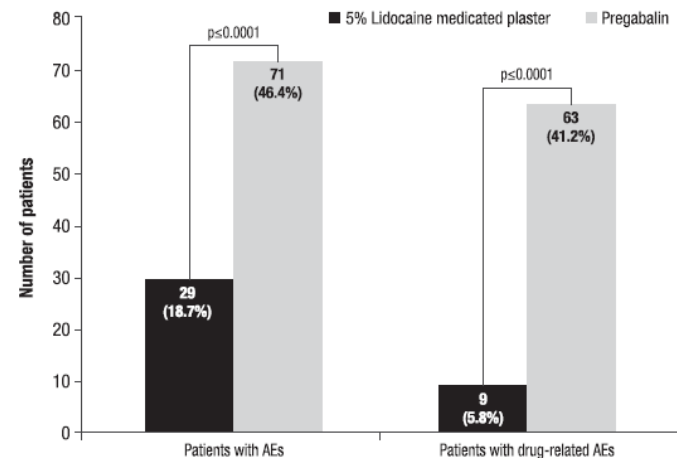
Ralf Baron^a, Victor Mayoral^b, Göran Leijon^c, Andreas Binder^a, Iona Steigerwald^d and Michael Serpell^e

• Efficacité du traitement



Percentage of responders (defined as experiencing a decrease of 2 points or a value of 4 on the Numerical Rating Scale-3 after 4 weeks of treatment with either the 5% lidocaine medicated plaster or pregabalin)

• Effets secondaires



281 Patients traités

144 lidocaïne; 137 prégabaline

88 douleur postzostérienne

193 neuropathie diabétique

Review Article

Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence



Claudia Sommer, MD, and Giorgio Cruccu, MD **2017**

- 559 patients, non diabétiques, avec des douleurs neuropathiques d'origine diverse
- Soulagement >30% à 8 semaines de traitement
- Pour la prégabaline posologie quotidienne à semaine 8 = 364mg/24h
- Début du soulagement
 - Capsaïcine - 7,5 jours
 - Prégabaline - 36 jours

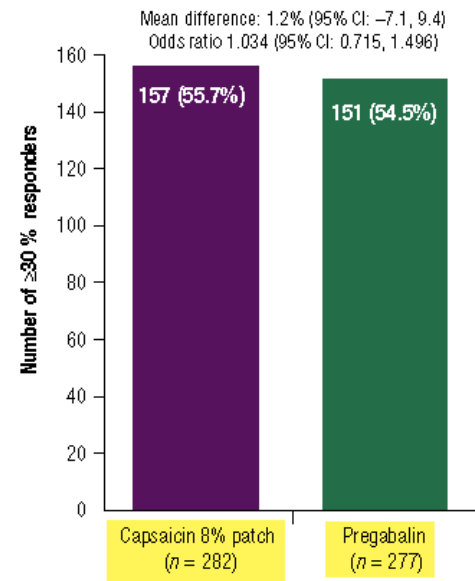


Figure 2 Achievement of a > 30% decrease in NPRS score from baseline to Week 8 (FAS).

2016

EJP
European Journal of Pain

ORIGINAL ARTICLE

Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain

M. Haanpää¹, G. Cruccu², T.J. Nurmikko³, W.T. McBride⁴, A. Docu Axelarad⁵, A. Bosilkov⁶, C. Chambers⁷, E. Ernault⁸, A.K. Abdulahad⁷

2016

EJP

European Journal of Pain

ORIGINAL ARTICLE

Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain

M. Haanpää¹, G. Cruccu², T.J. Nurmikko³, W.T. McBride⁴, A. Docu Axelarad⁵, A. Bosilkov⁴, C. Chambers⁷, E. Ernault⁶, A.K. Abdulahad⁷

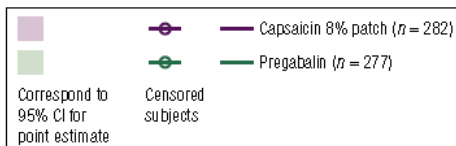
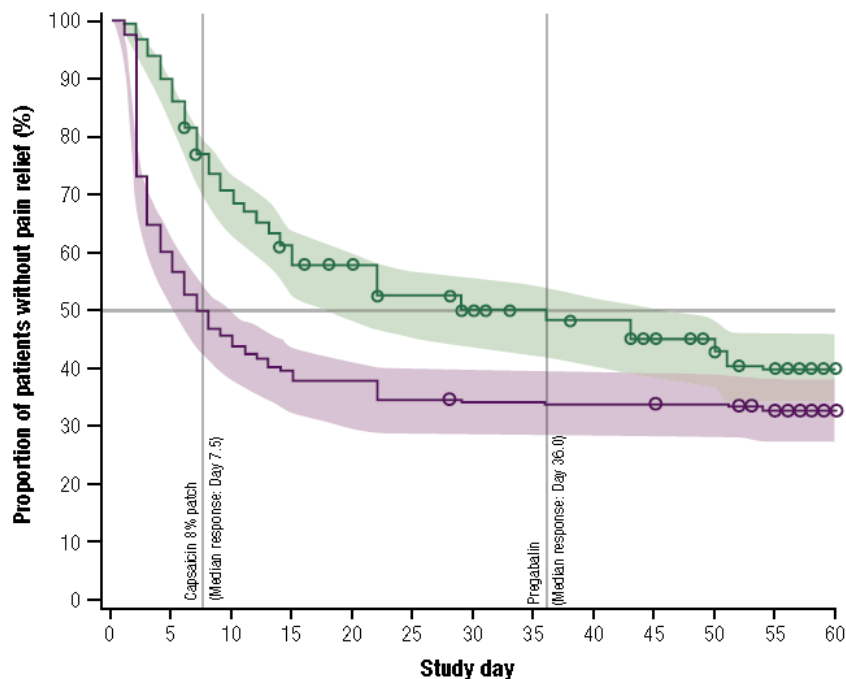


Table 2 Treatment-emergent adverse events (SAS).

	Capsaicin 8% patch (n = 282)	Pregabalin (n = 277)
Patients with TEAEs (n, %)	210 (74.5)	177 (63.9)
Patients with drug-related TEAEs (n, %)	173 (61.3)	151 (54.5)
Days free from TEAEs (% , SD)	84.3 ± 26.5	64.5 ± 39.5
Days free from drug-related TEAEs (% , SD)	94.5 ± 15.8	70.4 ± 37.9

SAS: Safety analysis set; SD: Standard deviation; TEAEs: Treatment-emergent adverse events.

- Effets secondaires

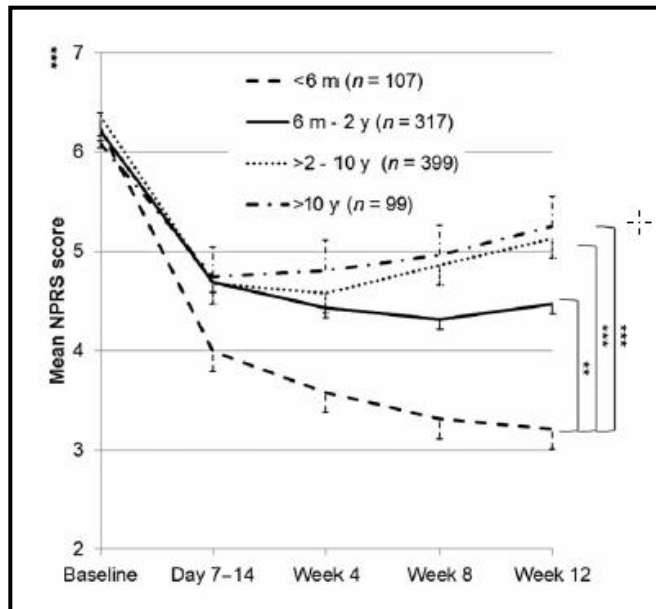
Review Article

Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence



Claudia Sommer, MD, and Giorgio Cruccu, MD **2017**

- 1044 patients, non diabétiques, avec des douleurs neuropathiques d'origine diverse
- Soulagement >30% et > 50% à 12 semaines de traitement
 - ✓ Total > 30% = 42,7% > 50% = 23,6%



- Plus la douleur est récente, plus l'efficacité du patch est grande.

Eur J Pain 18 (2014) 671-679

EJP
European Journal of Pain

ORIGINAL ARTICLE

**Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin:
Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study**

C.G. Maihöfner¹, M.-L.S. Heskamp²



JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 20, Number 11, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2017.0090

2017

Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow Methadone Initiation for Cancer-Related Pain: What's the Hurry?

Pippa Hawley, BMed, FRCPC^{1,2}, Lawrence Chow, MD,³ Gillian Fyles, MD, CCFP,⁴ Aria Shokoochi, BSc,⁵
Mary Jane O'Leary, MB, BCh BA0, MMedSci, MRCPI,⁶ and Matthew Mittelstadt, BSc⁷

- Mise sous méthadone dès que
 - Signes d'intolérance aux autres opiacés
 - Insuffisance rénale / dialyse
 - Constipation sévère après un essai avec du fentanyl
 - Probable nécessité d'une antalgie sur le long terme, p.e. neuropathie périphérique suite à une chimiothérapie curative
- Contre-indications
 - Difficultés de communication (langue)
 - Troubles cognitifs
 - Risque de non compliance
 - Insuffisance hépatique
 - Espace QT prolongé connu
 - Interactions médicamenteuses prévisibles (p.e. infections fréquentes nécessitant ciproflaxine ou fluconazole)



JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
 Volume 20, Number 11, 2017
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/jpm.2017.0090

2017

Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow Methadone Initiation for Cancer-Related Pain: What's the Hurry?

Pippa Hawley, BMed, FRCPC^{1,2}, Lawrence Chow, MD³, Gillian Fyles, MD, CCFP⁴, Aria Shokoochi, BSc⁵,
 Mary Jane O'Leary, MB, BCh BAO, MMedSci, MRCP⁶, and Matthew Mittelstadt, BSc⁷

- Etude rétrospective années 2000 à 2013
- 652 patients traités par méthadone en ambulatoire
- 9,1% naïf d'opiacés
- ECG uniquement
 - Si maladie cardiaque connue
 - Histoire familiale de mort subite
 - Autres médicaments en cours qui prolongent QT
 - Si méthadone > 120mg/24h

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS STARTED ON METHADONE

Characteristic	Population (n = 652)
Age (years)	
Overall	58.2 ± 13.2
≥75 years of age	83 (12.7)
Male gender—No. (%)	310 (47.5)
Mechanism of pain—No. (%)	
Neuropathic component	214/339 ^a (63.1)
No neuropathic component	86/339 ^a (25.4)
Noncancer	39/339 ^a (11.5)
Pain scores at T0	
Maximum (out of 10)	8.0 ± 1.9
Average (out of 10)	6.3 ± 2.2
# Prior Step 3 opioids (out of 648)	
0—No. (%)	59 (9.1)
1—No. (%)	233 (36.0)
2—No. (%)	217 (33.5)
3—No. (%)	92 (14.2)
4—No. (%)	36 (5.5)
5—No. (%)	11 (1.7)

^aMechanism of pain only available for patients after October 2008.



College of Physicians and Surgeons of British Columbia

Methadone for Analgesia Guidelines

Appendix B: Equianalgesic conversion guides

Daily oral morphine equivalent (mg)	Conversion ratio of oral morphine: oral methadone Ayonrinde
30-100	3:1
101-300	5:1
301-600	10:1
601-800	12:1
801-1000	15:1
>1000	20:1

* **Maximum starting doses = 30 mg/day (CNCP) or 90 mg/day (palliative)**

- This conversion guide applies to the maintenance dosage. The starting dose should be much lower and gradually increased until analgesia is achieved. Allow 30% to 50% reduction in starting dose to account for incomplete cross-tolerance if rotating from another opioid.

Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow
Methadone Initiation for Cancer-Related Pain:
What's the Hurry?

Pippa Hawley, BMed, FRCPC^{1,2}; Lawrence Chow, MD³; Gillian Fyles, MD, CCFP⁴; Aria Shokoochi, BSc⁵;
Mary Jane O'Leary, MB, BCh BAQ, MMedSci, MRCP^{1,6}; and Matthew Mittelstadt, BSc⁷

« Start slow, go slow »

- Garder un opiacé à libération immédiate pour les douleurs incidentes.
- Paliers de 33% tous les 72 heures; exemple

– 120mg MEO	- conversion 5:1				
					24mg méthadone/24h
					= 8mg x 3/24h
– J1 à J3:	80mg/24h morphine	+			2,5mg x 3/24h méthadone
– J4 à J6	40mg/24h morphine	+			5mg x 3/24h méthadone
– J7	stop	+			7,5mg x 3/24h méthadone
– J10	ajuster la dose de méthadone par une augmentation / diminution de la dose de 20% tous les 3 à 5 jours				



Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow
Methadone Initiation for Cancer-Related Pain:
What's the Hurry?

Pippa Hawley, BMed, FRCPC^{1,2}; Lawrence Chow, MD³; Gillian Fyles, MD, CCFP⁴; Aria Shokoochi, BSc⁵;
Mary Jane O'Leary, MB, BCh BAQ, MMedSci, MRCP^{1,6}; and Matthew Mittelstadt, BSc⁷

- Autres exemple:

- Fentanyl 100µg/h

360mg MEO - conversion 10:1

- J1 Fentanyl 75µg/h
- J4 Fentanyl 50µg/h
- J7 Fentanyl 25µg/h
- J10 stop

36mg méthadone/24h
8mg x 3/24h

- + 3mg x3/24h méthadone
- + 6mg x 3/24h
- + 9mg x 3/24h
- + 12mg x 3/24h

- Patient naïf d'opiacés

- J1 1mg x 3/24h méthadone
- J3 2mg x 3/24h
- J7 3mg x 3/24h
-

- 75% rotation réussie
- 25% abandon pour effets secondaires etc.

TABLE 3. OUTCOMES OF METHADONE STARTS

<i>Clinical outcomes</i>	<i>Population (N=652)</i>	
Successful use of methadone— Total no. (%)	422/564	(74.8%)
Unsuccessful use of methadone— Total no. (%)	142/564	(25.2%)
Ineffective analgesia		28
Intolerable side effects		69
Both of above		27
Not specified		7
Other		11
Unknown response to methadone	88/652	(13.5%)
Died before follow-up	= 564	35
Lost to follow-up		53
Adverse events		
Side effects—No. of events		
Nausea/vomiting		84
Constipation		87
Neurologic		223
Pruritus		3
Respiratory		13
Cardiac		6
Other		27
None known or documented		321
Death (suicide)		1
Hospitalizations possibly related to methadone—No.	16	2,3%

As shown in table, of the 652 methadone trials in whom the outcome of the trial was assessable from the chart ($n=564$), 422 (74.8%) were deemed successful and 142 (25.2%) were deemed unsuccessful.



JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 21, Number 9, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2018.0346

2018

Fast Facts and Concepts

Nonoral Routes of Methadone for Analgesia in Palliative Care #358

Katie Elsass, PharmD, Sean Marks, MD, and Natalie Malone, PharmD

Méthadone IV

Oral : parentéral 2:1 10mg PO = 5mg IV
Efficacité antalgique en 10 à 20 minutes

Méthadone rectal sous forme de comprimé ou gélule

Oral : rectal 1:1
Absorption en 30 minutes
Durée d'action et demi-vie idem méthadone par voie orale

Méthadone transmuqueux

Solution à 10mg/ml voire 50mg/ml
Voie per os : voie transmuqueuse 1:1
Bonne absorption transmuqueuse (biodisponibilité 40 à 70%)



JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 21, Number 2, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2017.0157

2018

Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment

Per Fürst, MD,^{1,2} Staffan Lundström, MD, PhD,^{1,2} Pål Klepstad, MD, PhD,³⁻⁵
Sara Runesdotter, PhD,⁶ and Peter Strang, MD, PhD^{1,2}

Mécanismes d'action

- μ -récepteur agonist
- Kappa et delta-récepteur agoniste
- N-méthyl-D-aspartat récepteur antagonist
- Inhibiteur de la réabsorption des mono-aminodases (action sur les voies inhibiteurs descendantes)
- α -récepteur-agonist

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 21, Number 2, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2017.0157

2018

Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment

Per Fürst, MD,^{1,2} Staffan Lundström, MD, PhD,^{1,2} Pål Klepstad, MD, PhD,³⁻⁵
Sara Runesdotter, PhD,⁶ and Peter Strang, MD, PhD^{1,2}

Etude rétrospective suédoise

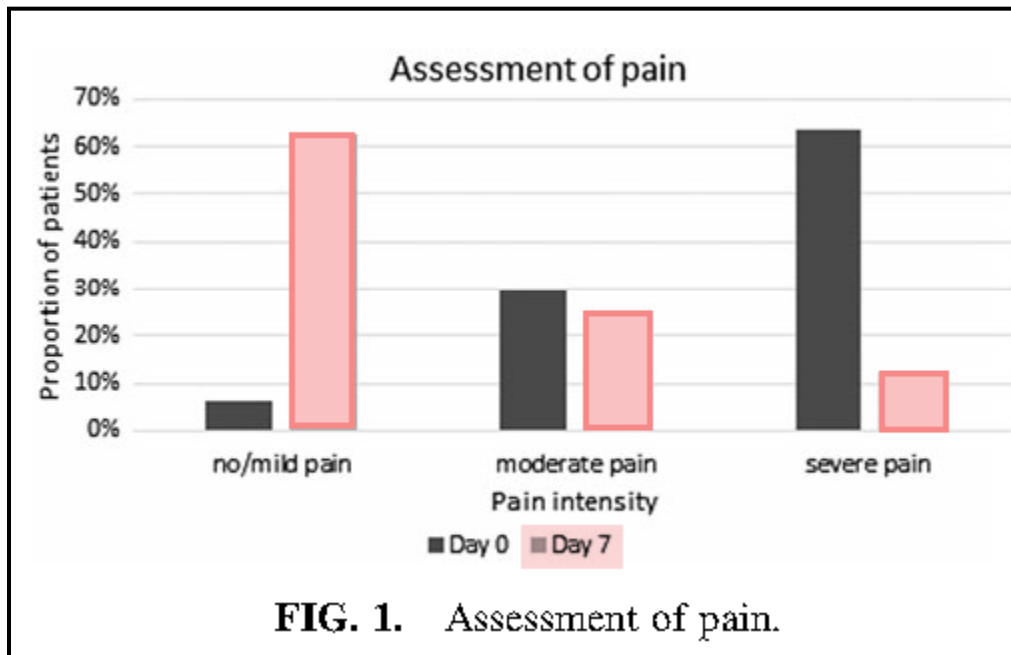
- Admission en USP entre 2006 et 2013 4233 patients dont 165 ont reçu de la méthadone.
- 80 patients ont reçu la méthadone en complément de leur traitement par opiacés.
- ± 68 ans, survie moyenne 28 jours
- MEO = 290mg/24h (38% oxycodone, 36% morphine, 19% fentanyl, 8% hydromorphone - 66% per os, 19% en SC et 19% transdermique)
- En moyenne 3 co-analgésiques (55% paracétamol, 54% AINS, 46% stéroïdes, 36% gabapentine ou prégabaline, 23% amitriptyline)
- Ajout de méthadone, à J7 ± 10mg/24h

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
 Volume 21, Number 2, 2018
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/jpm.2017.0157

2018

Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment

Per Fürst, MD,^{1,2} Staffan Lundström, MD, PhD,^{1,2} Pål Klepstad, MD, PhD,³⁻⁵
 Sara Runesdotter, PhD,⁶ and Peter Strang, MD, PhD^{1,2}



J1 MEO = 290mg/24h

J7 MEO = 245mg/24h

80% des patients
 étaient améliorés à J7
 (p<0.001)

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
 Volume 21, Number 2, 2018
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/jpm.2017.0157

2018

Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment

Per Fürst, MD,^{1,2} Staffan Lundström, MD, PhD,^{1,2} Pål Klepstad, MD, PhD,³⁻⁵
 Sara Runesdotter, PhD,⁶ and Peter Strang, MD, PhD^{1,2}

TABLE 3. ADVERSE EFFECTS

	<i>Survival ≤14 days</i>		<i>Survival >14 days</i>	
	<i>Day 0</i>	<i>Day 7</i>	<i>Day 0</i>	<i>Day 7</i>
Sedation (%)	29	79	20	45*
Delirium (%)	25	79	16	34**

Significance of difference between survival groups.
 * $p < 0.01$; ** $p < 0.001$.

Aucune dépression respiratoire



Journée d'actualités médicales 2018

S4 Journal of Pain and Symptom Management

Vol. 44 No. 6S December 2012

Special Article

Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions

Jeffrey Gudin, MD

2012

Opioid	Métabolisme Phase 1 CYP 450	Métabolisme Phase 2 Glucurono-conjugaison
Morphine	néant	UGT2B7
Hydromorphone	néant	UGT2B7 et UGT1A3
Codéine	10% CYP3A4 to norcodéine 5% CYP2D6 to morphine	80% UGT2B7
Oxycodone	CYP3A4 to noroxycodone CYP2D6 to oxymorphone	Métabolites ensuite glucuronoconjugués par UGT
Méthadone	CYP3A4 et CYP2D6	Puis glucuronoconjugaison
Tramadol	CYP3A4 et CYP2D6	néant
Fentanyl	CYP3A4	néant



*Difficulties in Pain Management
Using Oxycodone and Fentanyl in
Enzalutamide-Treated Patients
With Advanced Prostate Cancer*

J Pain Sympt Manage

Vol. 55 No. 4 April 2018

Harm Westdorp, MD
Evelien J.M. Kuip, MD
Inge M. van Oort, MD, PhD
Cornelis Kramers, MD, PhD
Winald R. Gerritsen, MD, PhD
Kris C.P. Vissers, MD, PhD, FIPP

2018

XTANDI (enzalutamide), inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes

- cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique, sans indication de chimiothérapie
- Enzalutamide = Fort inducteur du Cytochrome 450
- Mr A, 70 ans, sous enzalutamide, progression osseuse et douleur, avec Oxycodone 20mg x 2/24h aucun soulagement, rotation d'opiacé vers morphine LP 30mg x 2/24h, très bon soulagement
- Mr B, 72 ans, sous enzalutamide, aucun soulagement avec des doses croissantes d'oxycodone, rotation, bon soulagement par morphine LP 10mg x 2/24h
- Mr C, 62 ans, sous enzalutamide, fractures vertébrales C5 à D3 avec compression médullaire sous fentanyl 75µg/h et dexaméthasone 16mg, aucun soulagement; arrêt Xtandi, nette amélioration



CYP2D6

Cytochrome P450 2D6 Substrates, Inhibitors, and Inducers

Substrates

Antiarrhythmic agents

Encainide
Flecainide
Lidocaine
Mexiletine
Propafenone
Sparteine

β-Blockers

Alprenolol
Carvedilol
Metoprolol
Propranolol
Timolol

Antipsychotic agents

Aripiprazole
Haloperidol
Perphenazine
Risperidone
Thioridazine
Zuclopenthixol

SNRIs

Duloxetine
Venlafaxine

SSRIs

Fluoxetine
Fluvoxamine
Paroxetine

Tricyclics

Amitriptyline
Amoxapine
Clomipramine

Desipramine
Doxepin
Imipramine
Nortriptyline

Other drugs

Amphetamine
Chlorpheniramine
Debrisoquine
Dextromethorphan

Histamine H₁-receptor antagonists

Metoclopramide
Phenformin
Tamoxifen

Inhibitors

Antiarrhythmic agents

Amiodarone
Quinidine

Antipsychotic agents

Chlorpromazine
Reduced haloperidol
Levomepromazine

SNRI

Duloxetine

SSRIs

Citalopram
Escitalopram
Fluoxetine
Paroxetine
Sertraline

Tricyclic

Clomipramine

Other antidepressant/ antianxiolytic agents

Bupropion
Moclobemide

Antihistamine

Chlorpheniramine

Histamine H₂-receptor antagonists

Cimetidine
Ranitidine

Other drugs

Celecoxib
Doxorubicin
Ritonavir
Terbinafine

Inducers

Antibiotic

Rifampin

Glucocorticoid

Dexamethasone

Anti-androgène

Enzalutamide

SA - Journal of Pain and Symptom Management Vol. 44 No. 6S December 2012
Special Article
Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions
Jeffrey Gudlin, MD



CYP3A4

S4 Journal of Pain and Symptom Management

Vol. 44 No. 6S December 2012

Special Article

Opioid Therapies and Cytochrome P450

Interactions

Jeffrey Gurlin, MD

CCBs

Amlodipine
Diltiazem
Felodipine
Nicardipine
Nifedipine
Verapamil

Statins

Atorvastatin
Lovastatin
Simvastatin

Other cardiovascular agents

Amiodarone
Digoxin
Ivabradine
Quinidine
Warfarin

Phosphodiesterase inhibitors

Sildenafil
Tadalafil

Benzodiazepines

Alprazolam
Clonazepam
Flunitrazepam
Midazolam
Triazolam

SSRIs

Citalopram
Fluoxetine

Substrates

Other psychiatric drugs

Aripiprazole
Bromocriptine
Buspirone

Carbamazepine

Donepezil
Haloperidol
Mirtazapine

Nefazodone
Pimozide
Reboxetine

Risperidone

Valproate
Venlafaxine
Ziprasidone

Sleep aids

Zolpidem
Zopiclone

Antibiotics

Azithromycin
Clarithromycin
Erythromycin
Oleandomycin

Azole antifungal agents

Itraconazole
Ketoconazole

Antiretroviral agents

Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Nevirapine
Ritonavir
Saquinavir
Tipranavir

Chemotherapeutic agents

Cyclophosphamide
Docetaxel
Doxorubicin
Etoposide
Gefitinib
Ifosfamide
Paclitaxel
Tamoxifen
Teniposide
Vinblastine
Vindesine

Hormonal therapies

Estradiol
Ethinyl estradiol
Levonorgestrel
Raloxifene
Testosterone



CYP3A4

S4 Journal of Pain and Symptom Management

Vol. 44 No. 6S December 2012

Special Article

Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions

Jeffrey Gudin, MD

Inhibitors

CCBs

Amlodipine
Diltiazem
Felodipine
Nicardipine
Nifedipine
Verapamil

Statin

Simvastatin

Antiarrhythmic agents

Amiodarone
Quinidine

Phosphodiesterase inhibitor

Tadalafil

Psychiatric drugs

Bromocriptine
Clonazepam
Desipramine
Fluoxetine
Fluvoxamine
Haloperidol
Nefazodone
Norclomipramine
Nortriptyline
Sertraline

Antibiotics

Ciprofloxacin
Clarithromycin
Erythromycin
Josamycin
Norfloxacin
Oleandomycin
Roxithromycin
Telithromycin

Azole antifungal agents

Clotrimazole
Fluconazole
Itraconazole
Ketoconazole
Miconazole
Voriconazole

Antiretroviral agents

Amprenavir
Atazanavir
Delavirdine
Efavirenz
Indinavir
Lopinavir
Ritonavir
Nelfinavir
Nevirapine
Saquinavir
Tipranavir

Chemotherapeutic agents

4-Ipomeanol
Imatinib
Irinotecan
Tamoxifen

Hormonal therapies

Ethinyl estradiol
Levonorgestrel
Raloxifene

Other drugs

Cimetidine
Disulfiram
Methylprednisolone
Phenelzine

Foods

Bergamottin (grapefruit juice)
Star fruit

CYP3A4

S4 *Journal of Pain and Symptom Management*

Vol. 44 No. 6S December 2012

Special Article

Opioid Therapies and Cytochrome P450
Interactions

Jeffrey Gudin, MD

Inducers

Statins

Atorvastatin
Fluvastatin
Lovastatin
Simvastatin

Antiretroviral agents

Efavirenz
Lopinavir
Nevirapine

Hypnotic agent

Pentobarbital

Anticonvulsant agents

Carbamazepine
Oxcarbazepine
Phenobarbital
Phenytoin
Primidone
Valproic acid

Food

Cafestol (caffeine)

Anti-androgène

Enzalutamide

