

3<sup>e</sup> congrès annuel



Association québécoise  
de soins palliatifs



C1

Classe de  
maitre

**Cannabinoïdes consommés avant et  
durant les soins palliatifs**

# Pharmacologie des cannabinoïdes

**Pierre Beaulieu MD, PhD**

Département d'anesthésiologie et de  
médecine de la douleur

Département de pharmacologie et physiologie

Faculté de médecine



14 mai 2021

# Déclaration de conflits d'intérêt réels ou potentiels

Nom du conférencier: Pierre Beaulieu



Je n'ai aucun conflit d'intérêt réels ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation



Vendredi 14 mai • SÉANCES EN VIRTUEL

13 h - 14 h 30 • Bloc C / Ateliers et classe de maitres



C1

Classe de maitre

### Cannabinoïdes consommés avant et durant les soins palliatifs

**Pierre Beaulieu**, pharmacologie — Université de Montréal, et département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur, CHUM

**Sarah Girard**, pharmacienne — Université de Montréal et CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

**Dr Antonio Vigano**, médecin en soins palliatifs et directeur de recherche à Santé Cannabis — Université McGill

#### Objectif

Au terme de cette communication, le participant pourra :

- Revoir les mécanismes d'action et l'utilisation des cannabinoïdes en soins palliatifs, soit pour l'analgésie, soit pour la sédation légère.

#### Description

##### Première partie

Pharmacologie des cannabinoïdes  
M. Beaulieu fera une revue de la pharmacologie fonctionnelle des cannabinoïdes qui éclairera l'utilisation clinique de ces molécules. Il abordera :

- les molécules
- les récepteurs
- les actions
- l'administration
- les mélanges moléculaires
- les indications reconnues
- les contre-indications reconnues

##### Deuxième partie

Formes utilisées par le public à la maison et formes utilisées en soins palliatifs Mme Girard situera l'utilisation des cannabinoïdes dans le contexte réglementaire actuel :

- médication obtenue avec prescription
- médication obtenue librement
- Santé Canada et conséquences de la libéralisation
- interactions médicamenteuses

##### Troisième partie

Utilisation médicale en soins palliatifs  
Dr Vigano discutera des indications et de l'utilisation des cannabinoïdes en soins palliatifs pour traiter la douleur ou l'anxiété. Il discutera de l'utilisation optimale de ces molécules en développant sur :

- la douleur
- l'anxiété
- les autres indications
- les interactions médicamenteuses
- les effets indésirables
- les formes et concentrations utilisées en externe, à l'hôpital
- la façon de prescrire
- les expériences vécues en soins palliatifs
- les contre-indications et la conduite thérapeutique optimale

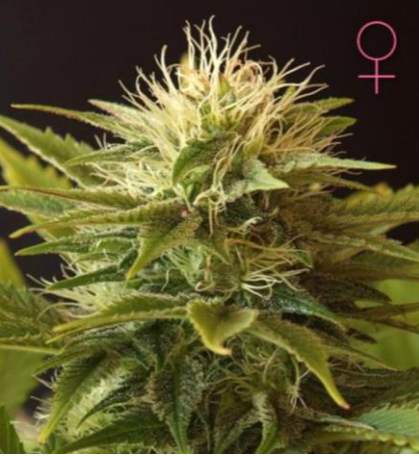
**Angle de la communication** : perfectionnement

**Clientèle visée** : médecins, pharmaciens

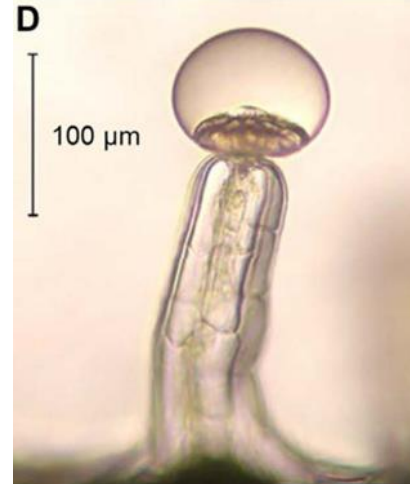
**Niveau de formation** : expérimenté

- les molécules
- les récepteurs
- les actions
- l'administration
- les mélanges moléculaires
- les indications reconnues
- les contre-indications reconnues

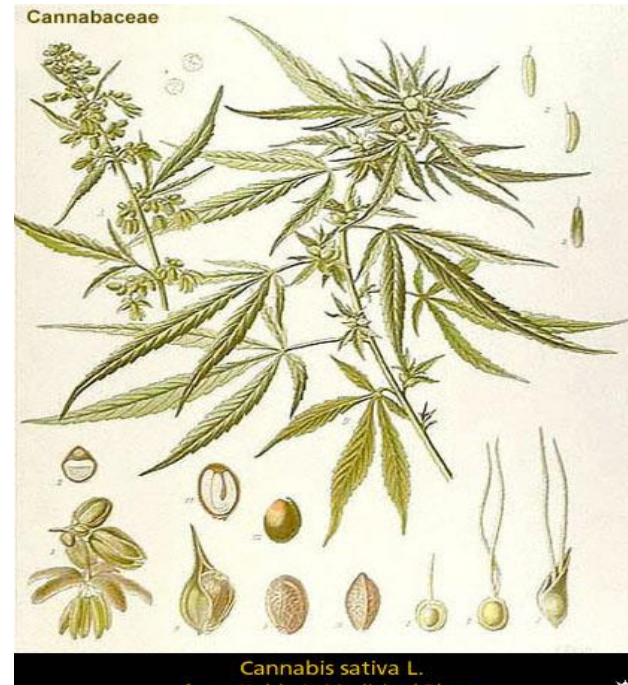




# Plante Cannabis



- **Cannabis Sativa** L. – plante herbacée de la famille *Cannabaceae* considérée comme l'unique espèce du genre botanique Cannabis mais divisée en plusieurs phénotypes décrits comme sous-espèces et variétés
- Cannabis produit des **phytocannabinoïdes** en grande abondance
  - retrouvés dans les fleurs (trichomes) non fertilisées des plantes femelles
  - sous forme acide (acide THC- et acide CBD-olique)
- Nécessite une décarboxylation par la chaleur (combustion, vaporisation, cuisson) pour obtenir THC et CBD
- Contient aussi des composés actifs: terpènes (odeur et goût), flavonoïdes (couleur) et alcaloïdes

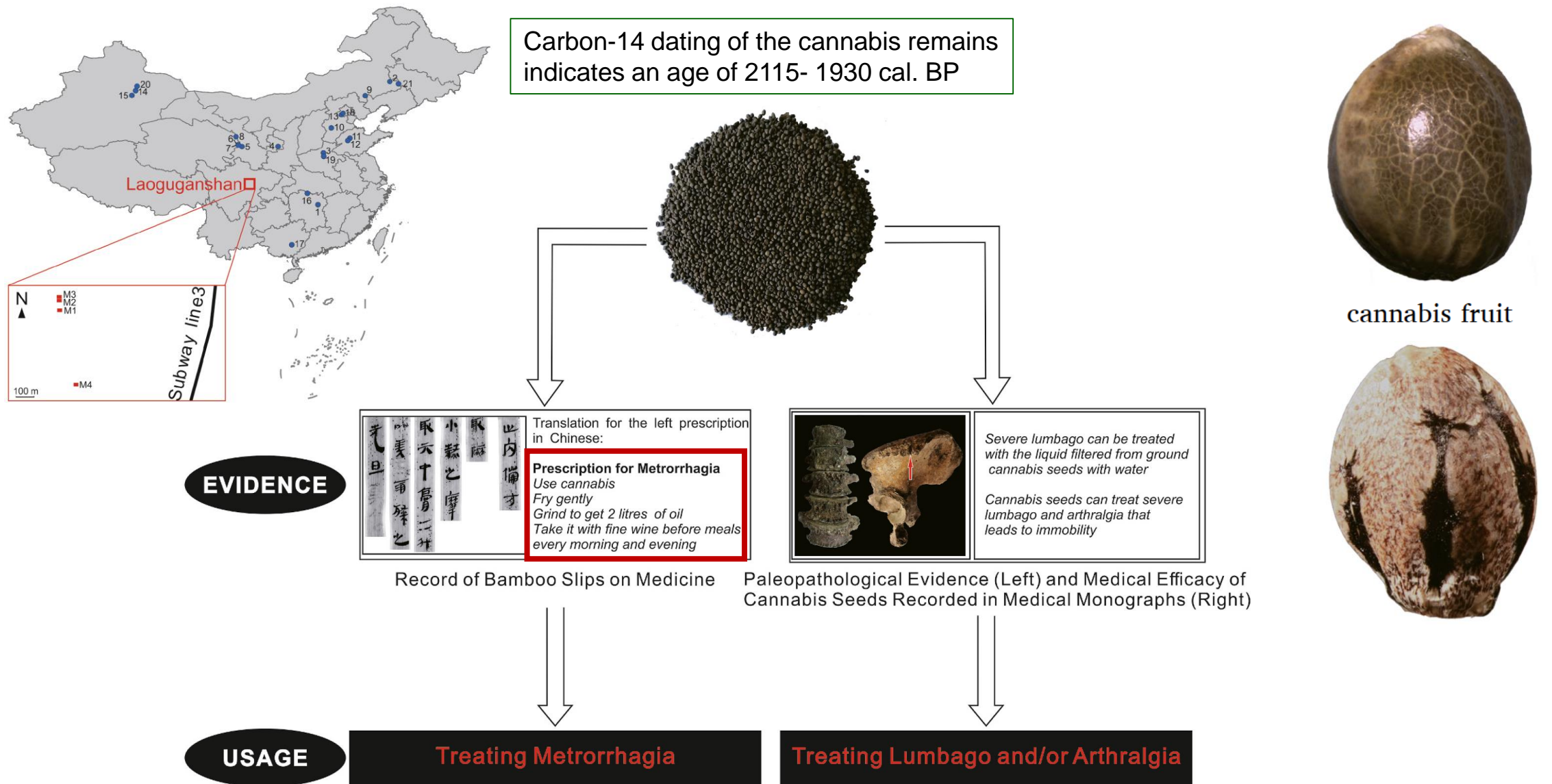


## *Cannabis sativa*

- . Nombreuses sous-espèces
- . Contient plus de 560 composés chimiques
- . Contient environ **120** phytocannabinoïdes:

**$\Delta^9$ -THC, cannabidiol (CBD)**, cannabinol (CBN),  
cannabigérol (CBG),  $\Delta^8$ -THC, cannabichromène (CBC),  
tétrahydrocannabivarine (THCV) en sont les principaux





**Fig. 5.** Speculation of the specific medicinal usage of cannabis from Laoguganshan Cemetery in a secular context. Prescription for medical cannabis documented in medical bamboo slips is cited from [Liang et al. \(2016\)](#). Paleopathological evidence with the arrow indicating abnormalities in bone development from tomb M2 is modified from Huaxi [Metropolis Daily \(2018\)](#).

# Dates clés de la pharmacologie du cannabis

- 1963** Structure du cannabidiol (*Mechoulam et al.*)
- 1964**  $\Delta^9$ -THC identifié comme substance psychoactive principale du cannabis (*Gaoni & Mechoulam*) ←
- 1980s** Synthèse de cannabinoïdes
- 1990** **Récepteur CB<sub>1</sub> cloné** (*Matsuda et al.*)
- 1992** Découverte des ligands endogènes: **endocannabinoïdes** ←
- 1993** **Récepteur CB<sub>2</sub> cloné** (*Munro et al.*)
- 1999** Souris “knock out” CB<sub>1</sub> récepteur (*Ledent et al., Zimmer et al.*)
- 2000** Souris “knock out” récepteur CB<sub>2</sub> (*Buckley et al.*)

## THC

- Son % détermine la puissance du type de cannabis
- Responsable des effets psychotropes
- Responsable de la dépendance
- Perturbe la cognition
- Associé à effets psychotiques: hallucinations, idées paranoïdes
- Affecte le devenir des désordres psychotiques

## CBD

- Pas d'association avec psychose
- Pourrait avoir des effets antipsychotiques
- Pas associé à de la dépendance
- Pas d'effets sur la cognition
- Ne réduit pas les effets (« high ») du THC

**Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)**

**Cannabidiol (CBD)**

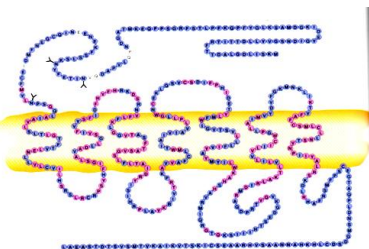




# RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES

## CB<sub>1</sub>

- Grande concentration au niveau du cerveau
  - ganglions de la base, striatum, hippocampe, cortex cérébral & cervelet, etc.
- Expression constitutive
- Effets psychoactifs

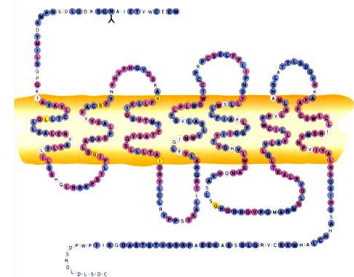


CB<sub>1</sub>

(chromosome 6q14-q15)

## CB<sub>2</sub>

- Tissu immunitaire et lymphoïde
- Expression induite par inflammation
- Implications cliniques
  - « pas » d'effets psychoactifs
  - action anti-inflammatoire
  - rôle immunomodulateur



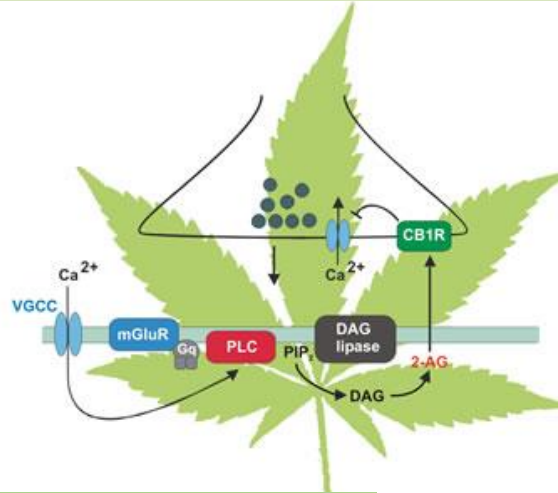
CB<sub>2</sub>

(chromosome 1p35-p36.1)

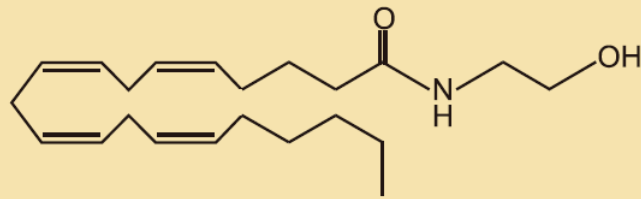
# Cibles cellulaires des phytocannabinoïdes

Phytocannabinoïdes	Cibles et effets (A): activation (I): inhibition (P): potentialisation
<b><math>\Delta^9</math>-THC</b>	CB <sub>1</sub> (A), CB <sub>2</sub> (A) GPR-55 (A), 5-HT <sub>3A</sub> (I), glycine (P), PPAR $\gamma$ (A)
<b>Cannabidiol</b>	CB <sub>1</sub> (I), CB <sub>2</sub> (I) GPR-55 (I), 5-HT <sub>1<math>\alpha</math></sub> (A), 5-HT <sub>3A</sub> (I), TRPV <sub>1</sub> (A), TRPM8 (I), Adénosine <sub>2A</sub> (A), CYP-450 (I)

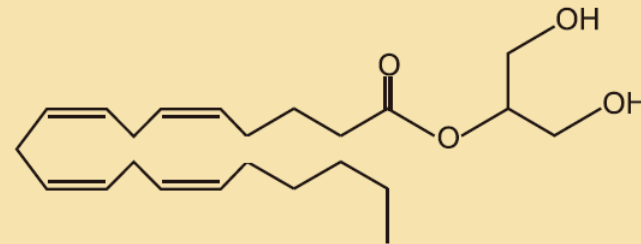
# ENDOCANNABINOÏDES



## Principaux endocannabinoïdes



Anandamide

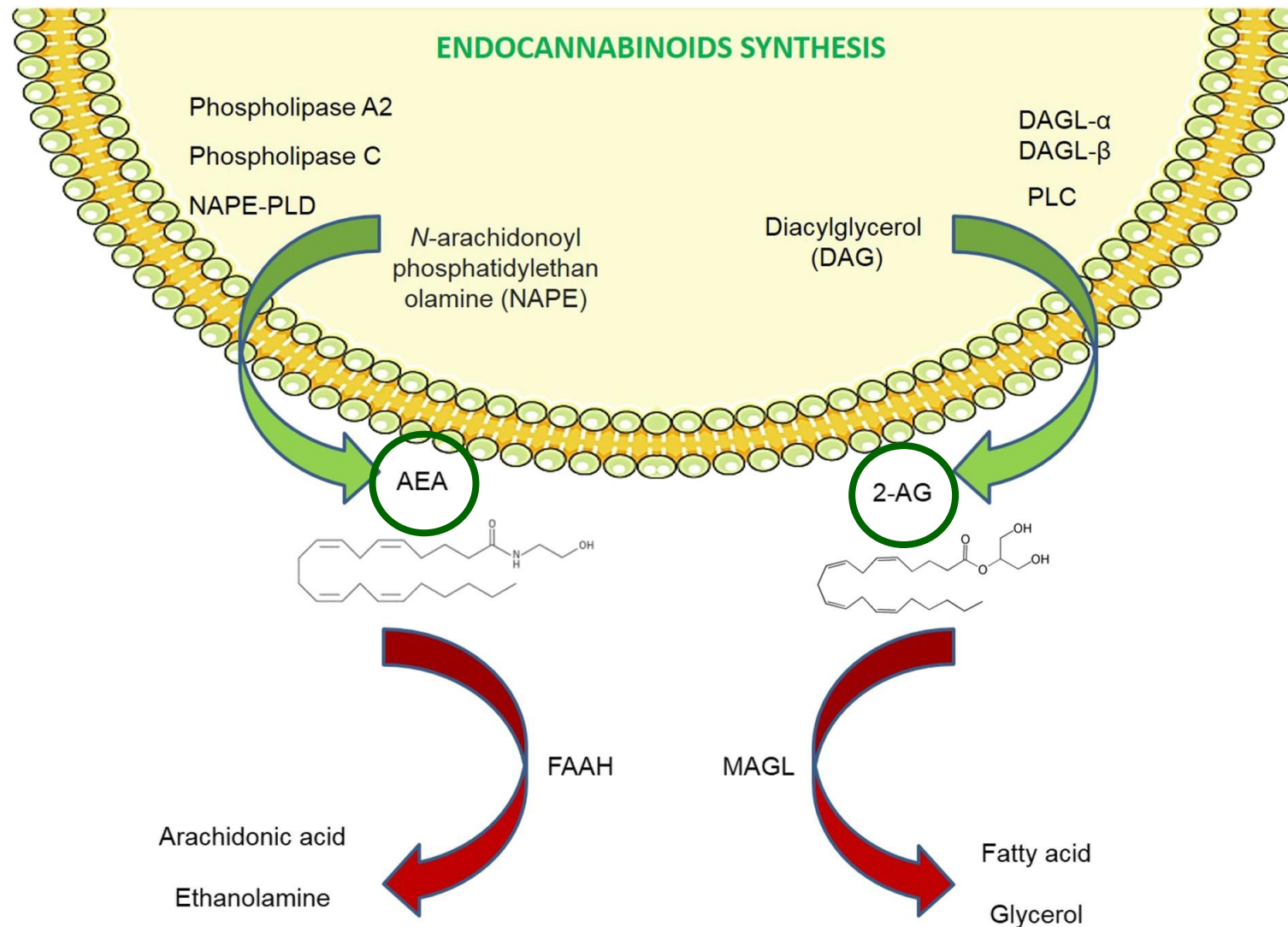


2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

# Synthèse des endocannabinoïdes

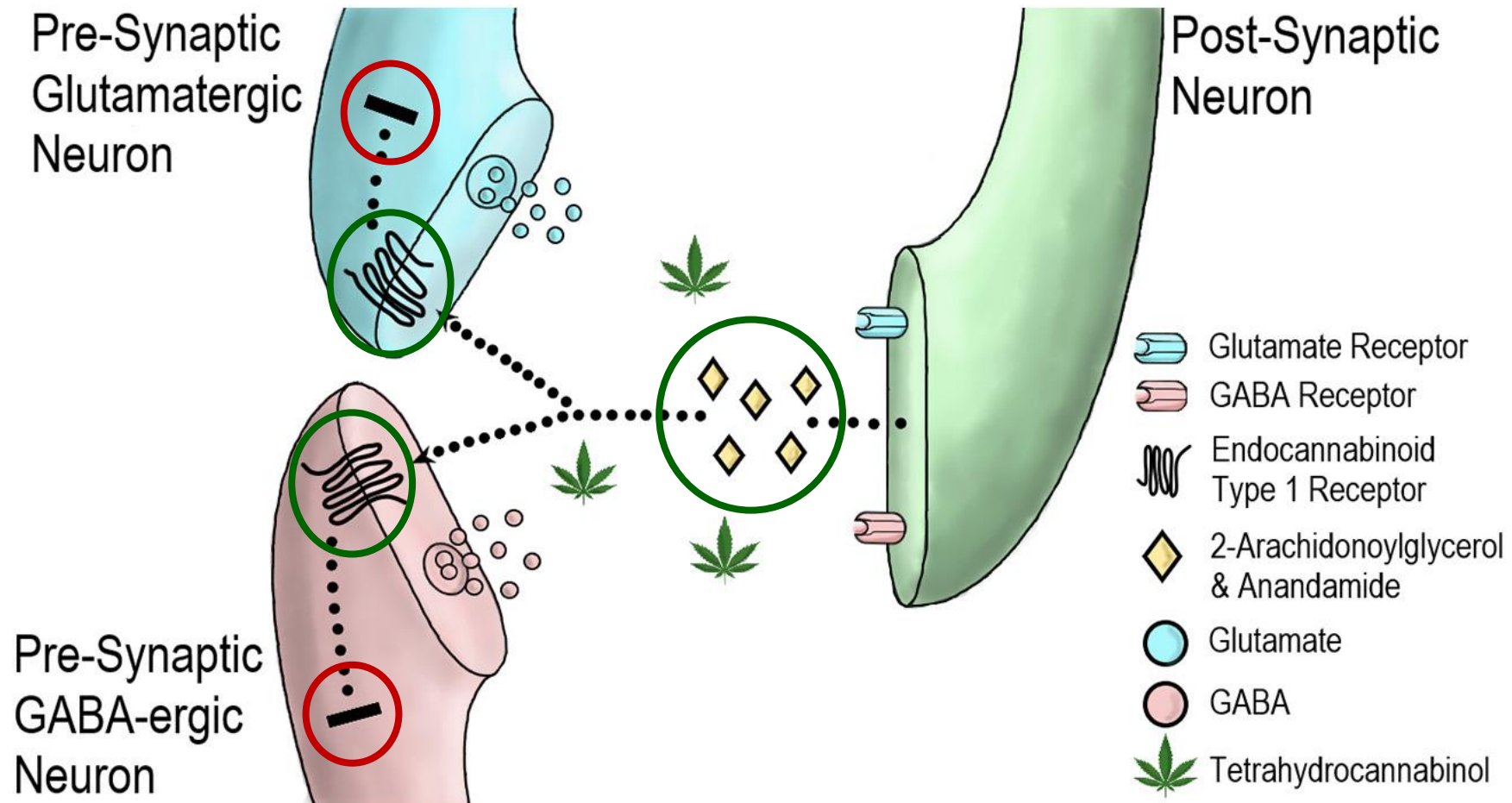
M. Premoli, et al.

Life Sciences 224 (2019) 120–127



# Mécanisme d'action des endoCBs: modulateurs synaptiques par action rétrograde

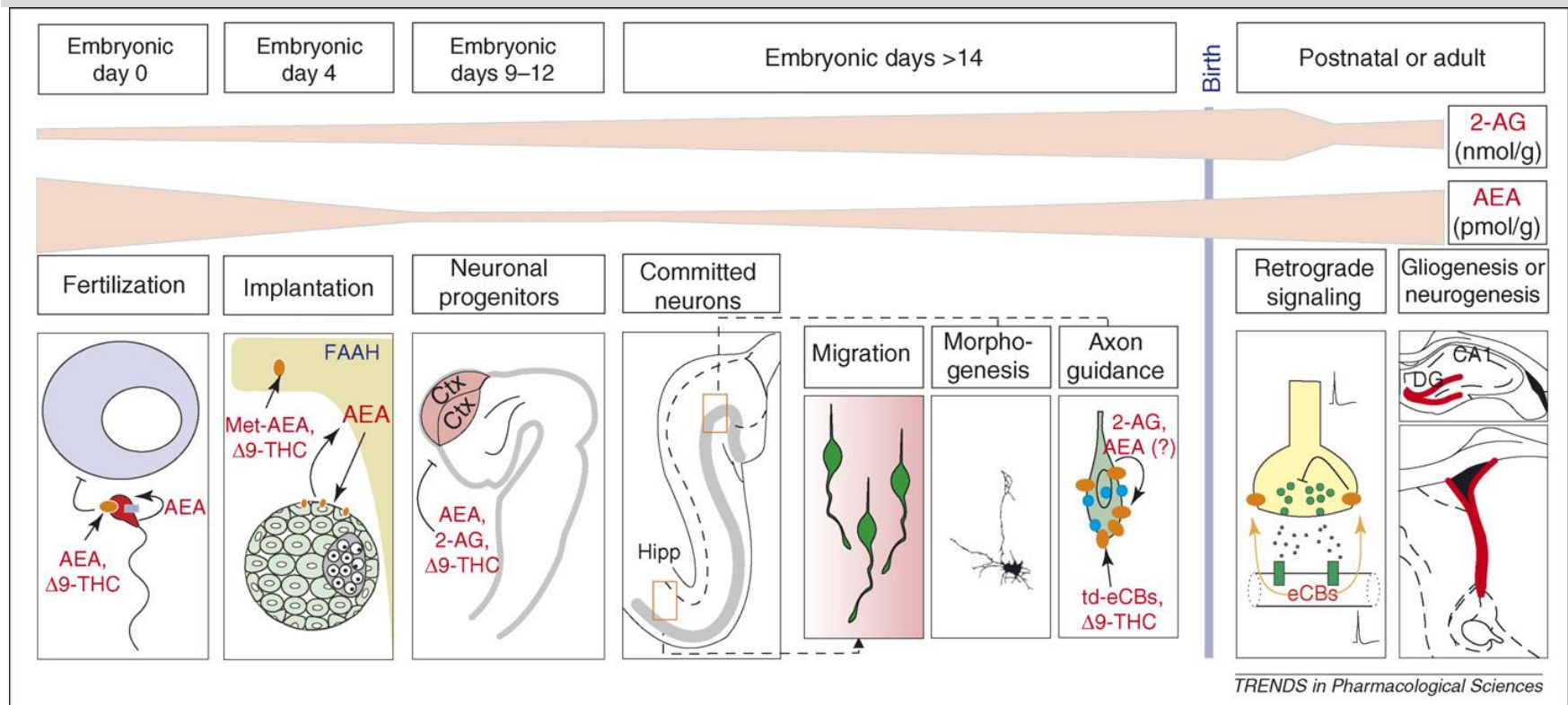
M.A.P. Bloomfield et al. / *Pharmacology & Therapeutics* 195 (2019) 132–161



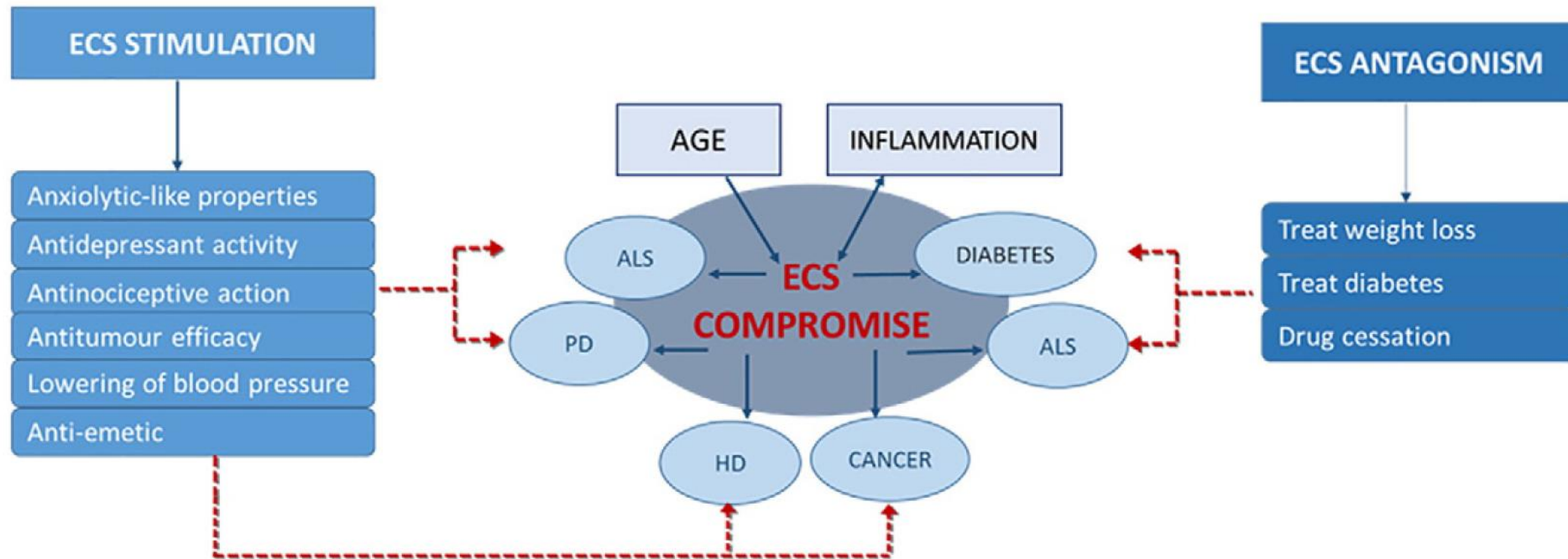
# Complexité du système cannabinoïde

## « L'endocannabinoïdome »

- Ensemble des ligands endogènes, récepteurs, cibles, sites d'interactions des endocannabinoïdes et des enzymes impliquées



# Résumé d'approches de recherche dans le traitement de plusieurs maladies découlant d'un dysfonctionnement du système endocannabinoïde



ECS: système endocannabinoïde  
 ALS: sclérose lat. amyotrophique  
 PD: maladie de Parkinson  
 HD: maladie de Huntington

Table 1 | Selected clinically tested, synthetic and botanical endocannabinoid system-based drugs *Vincenzo Di Marzo*

Drug	Mechanism of action	Indications	Current status	Reasons for limited use or failure
<b>Synthetic CB1 or CB2 modulators</b>				
Nabilone (Cesamet)	CB1 and CB2 agonism	Nausea and emesis in patients with cancer	Marketed in the USA and elsewhere	Narrow therapeutic window
Rimonabant (Acomplia)	CB1 inverse agonism and/or antagonism	Obesity, type 2 diabetes and dyslipidaemia	Withdrawn	Psychiatric side effects (depression, anxiety and suicidal ideation) in target patient population
GW842166	CB2 agonism	Pain	Terminated	No efficacy in clinical trials
S-777469	CB2 agonism	Atopic dermatitis	Phase II trial recently completed	NA
JBT-101	CB2 agonism	Systemic lupus erythematosus, scleroderma, dermatomyositis and cystic fibrosis	Phase III trial ongoing (systemic scleroderma) and phase II trial ongoing or completed for other indications	NA
APD371	CB2 agonism	Abdominal pain in Crohn's disease	Phase IIa trial recruiting	NA
Namacizumab	CB1 negative allosteric modulation	Nonalcoholic steatohepatitis	Phase I trial planned	NA
SAB378	CB1 and CB2 agonism (peripherally restricted)	HIV-associated neuropathy	Terminated	NA
NEO1940	CB1 and CB2 agonism (peripherally restricted)	Cancer and anorexia or weight loss associated with cancer	Phase I trial completed and further development announced	NA







<b>Synthetic endocannabinoid metabolism modulators</b>				
PF-04457845	FAAH inhibition	Osteoarthritic pain	Phase II trial completed	No substantial effect on primary end point
URB597	FAAH inhibition	Symptoms of schizophrenia	Phase I trial not yet recruiting	NA
V158866	FAAH inhibition	Spinal cord injury-induced neuropathic pain	Completed	Failed to meet primary end point
JNJ-42165279	FAAH inhibition	Social anxiety disorders, major depressive disorder with anxious distress	Phase II trial recruiting	NA
BIA 10-2474	FAAH inhibition with other targets	Anxiety, Parkinson disease, chronic pain, cancer and hypertension	Phase II trial discontinued	One death and mild to severe injury in four other subjects in a phase II clinical trial
PF-06818883	MAGL inhibition	Cerebral haemorrhage	Phase I trial discontinued	Safety issues
ABX-1431	MAGL inhibition	Tourette syndrome, neuromyelitis optica, neuralgia, myelitis, neuropathies and multiple sclerosis	Phase Ib trial completed; encouraging results communicated by the developers	NA

Table 2 | **Selected marketed<sup>a</sup> and preclinical drugs with multiple therapeutically relevant endocannabinoidome targets**

<b>Drug</b>	<b>Cannabinoid receptor and endocannabinoid metabolic enzyme targets</b>	<b>Other endocannabinoidome receptor and metabolic enzyme targets</b>	<b>Potential therapeutic use</b>
Acetaminophen (via AM404 and other metabolites) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FAAH (-)</li> <li>• eCB transport across the membrane (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRPV1 (++)</li> <li>• TRPA1 (++)</li> <li>• COX2 (-; ns and nss)</li> </ul>	Pain and fever





The hospital in Rennes, France, to which six people were taken after suffering adverse effects in a phase I clinical trial.

PHARMACOLOGY

# Scientists in the dark after fatal French clinical trial

*Knowledge about the drug's structure would help researchers understand what happened.*



# Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474

Annelot C. M. van Esbroeck,<sup>1\*</sup> Antonius P. A. Janssen,<sup>1\*</sup> Armand B. Cognetta III,<sup>2\*</sup> Daisuke Ogasawara,<sup>2\*</sup> Guy Shpak,<sup>3</sup> Mark van der Kroeg,<sup>3</sup> Vasudev Kantae,<sup>4</sup> Marc P. Baggelaar,<sup>1</sup> Femke M. S. de Vrij,<sup>3</sup> Hui Deng,<sup>1</sup> Marco Allarà,<sup>5</sup> Filomena Fezza,<sup>6</sup> Zhanmin Lin,<sup>7</sup> Tom van der Wel,<sup>1</sup> Marjolein Soethoudt,<sup>1</sup> Elliot D. Mock,<sup>1</sup> Hans den Dulk,<sup>1</sup> Ilse L. Baak,<sup>1</sup> Bogdan I. Florea,<sup>8</sup> Giel Hendriks,<sup>9</sup> Luciano De Petrocellis,<sup>5</sup> Herman S. Overkleeft,<sup>8</sup> Thomas Hankemeier,<sup>4</sup> Chris I. De Zeeuw,<sup>7,10</sup> Vincenzo Di Marzo,<sup>5</sup> Mauro Maccarrone,<sup>11,12</sup> Benjamin F. Cravatt,<sup>2</sup> Steven A. Kushner,<sup>3†</sup> Mario van der Stelt<sup>1†</sup>

A recent phase 1 trial of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitor BIA 10-2474 led to the death of one volunteer and produced mild-to-severe neurological symptoms in four others. Although the cause of the clinical neurotoxicity is unknown, it has been postulated, given the clinical safety profile of other tested FAAH inhibitors, that off-target activities of BIA 10-2474 may have played a role. Here we use activity-based proteomic methods to determine the protein interaction landscape of BIA 10-2474 in human cells and tissues. This analysis revealed that

→ Le BIA 10-2474 inhibe de nombreuses lipases, produisant des altérations substantielles du réseau lipidique dans les neurones corticaux humains

inhibitors have the potential to cause metabolic dysregulation in the nervous system.




## Endocannabinoïdes et maladies neurologiques

- Actions des endocannabinoïdes est multifacéte
  - Contrecarrent l'infiltration des cellules immunitaires périphériques au niveau du CNS
    - mécanisme fréquent de la plupart des maladies neurodégénératives
  - Changent le phénotype de la microglie et des macrophages de pro- à anti-inflammatoire
    - action supposée sur récepteurs CB2, TRPV1 ou PPAR $\gamma$
  - Agonistes CB1 réduisent souvent l'excitotoxicité
  - Agonistes CB2 et inhibiteurs des endocannabinoïdes sont au stade préclinique
  - Nabiximols et CBD font l'objet de nombreux essais cliniques en cours
- Maladie de Parkinson
  - Maladie d'Alzheimer
  - Maladie de Huntington
  - Sclérose en plaques
  - Sclérose latérale amyotrophique
  - Trauma crânien
  - Accident vasculaire cérébral
  - Glioblastome
  - Épilepsie



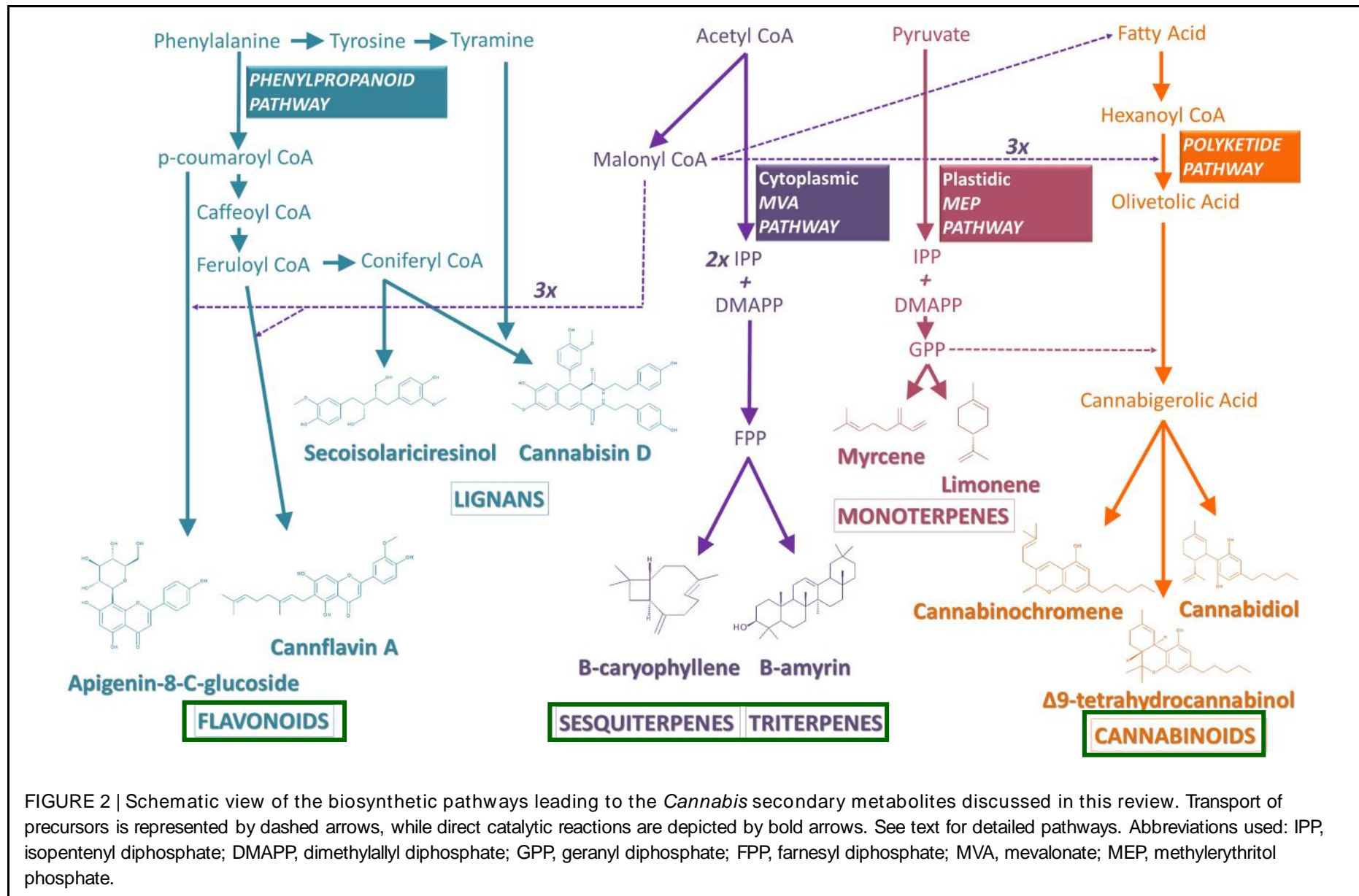
Review

## **Non-Cannabinoid Metabolites** of *Cannabis sativa* L. with Therapeutic Potential

Henry Lowe <sup>1,2,3,4</sup>, Blair Steele <sup>1,\*</sup>, Joseph Bryant <sup>1</sup>, Ngeh Toyang <sup>2,3</sup>  and Wilfred Ngwa <sup>5</sup>

La plante cannabis produit environ 545 cannabinoïdes et des phytoconstitués chimiques non cannabinoïdes

Cela inclut des *cannabinoïdes*, 120 **terpénoïdes**, plus de 26 **flavonoïdes**, et beaucoup d'autres (*lignans, phenolic amides, amino acids, nitrogenous compounds, steroids, fatty acids, alkaloids, stilbenes, vitamins, minerals and other phytochemicals*)



**Table 3.** The biological properties of some common terpenes in cannabis.

Terpene	Biological Property
Myrcene	Potent analgesic Antioxidant; neuroprotective; anti-inflammatory Anticonvulsant
1,8-cineole	Increases cerebral blood flow and enhances cortical activity
Limonene	inhibits many species of bacteria and fungi—repellant Anti-inflammatory; antioxidant; antiviral; antidiabetic; anticancer Antidepressant; anticonvulsant
$\alpha$ -Pinene	Antimicrobial; repellant Bronchodilator; anti-inflammatory, Memory improvement/enhancement; acetylcholinesterase inhibitor
Linalool (Lavender scent)	Anxiolytic; anti-inflammatory; antimicrobial; anticancer; neuroprotective; antidepressant Anti-influenza Sedative; induces apoptosis in cancer cells

**Table 5.** The biological properties of some common classes of flavonoids.

<b>Flavonoid</b>	<b>Biological Property</b>
Flavonols (e.g., quercetin and kaempferol)	Antioxidant; cardioprotective
Flavanones	Antioxidant; anticancer; anti-inflammatory
Isoflavonoids	Phytoestrogenic (mimic the hormone estrogen); hormone balance and metabolism
Anthocyanins (responsible for a plant's unique colour)	Antioxidant and anti-inflammatory

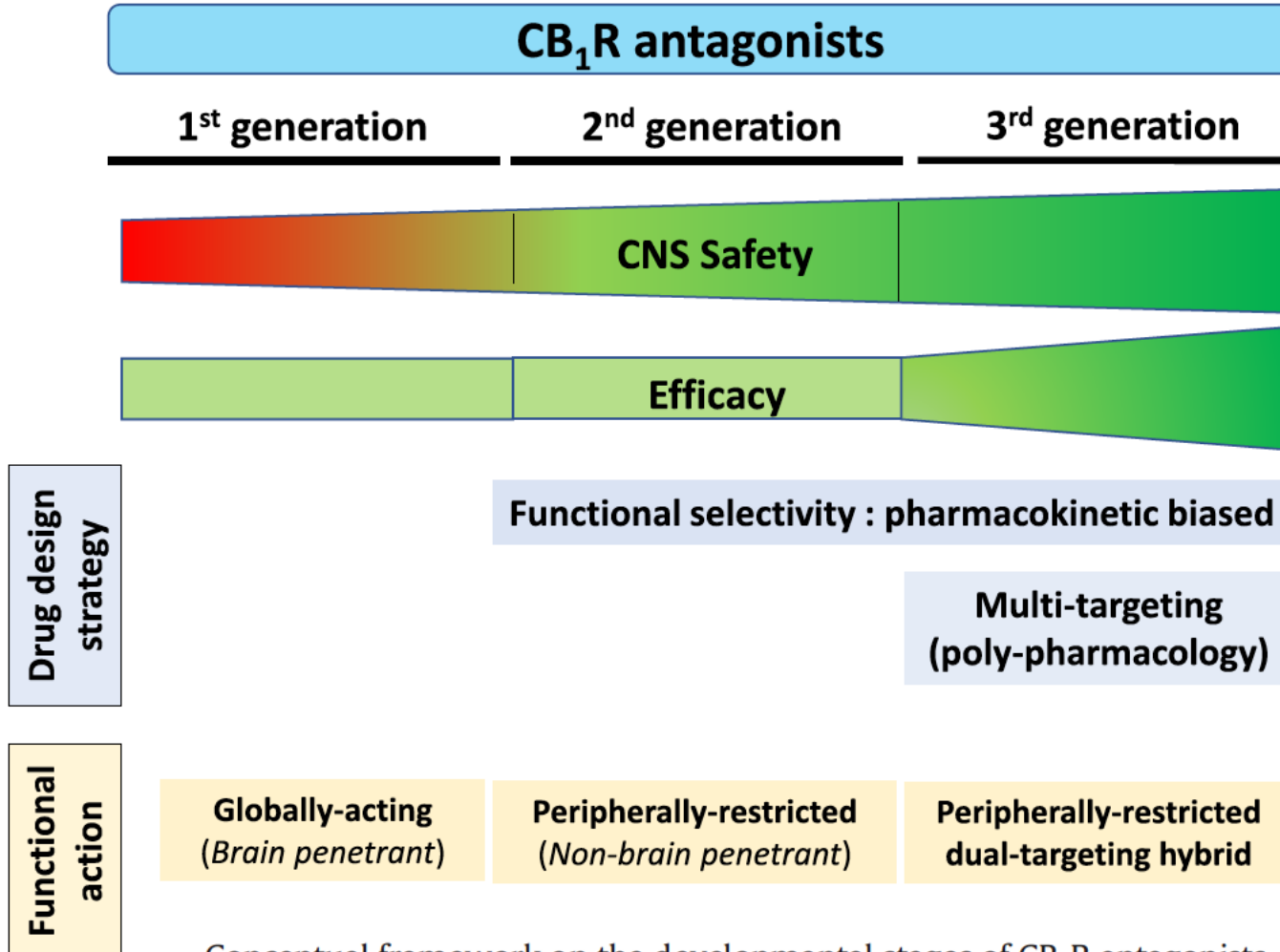


# The therapeutic potential of second and third generation CB<sub>1</sub>R antagonists

Pharmacology & Therapeutics 208 (2020)

Resat Cinar \*, Malliga R. Iyer \*, George Kunos

Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD 20892, USA



Conceptual framework on the developmental stages of CB<sub>1</sub>R antagonists

## 1<sup>e</sup> génération

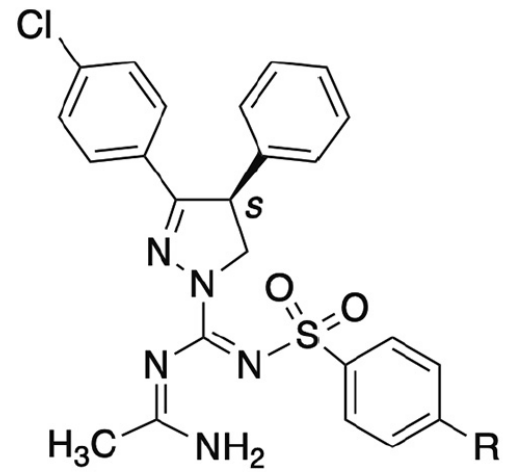
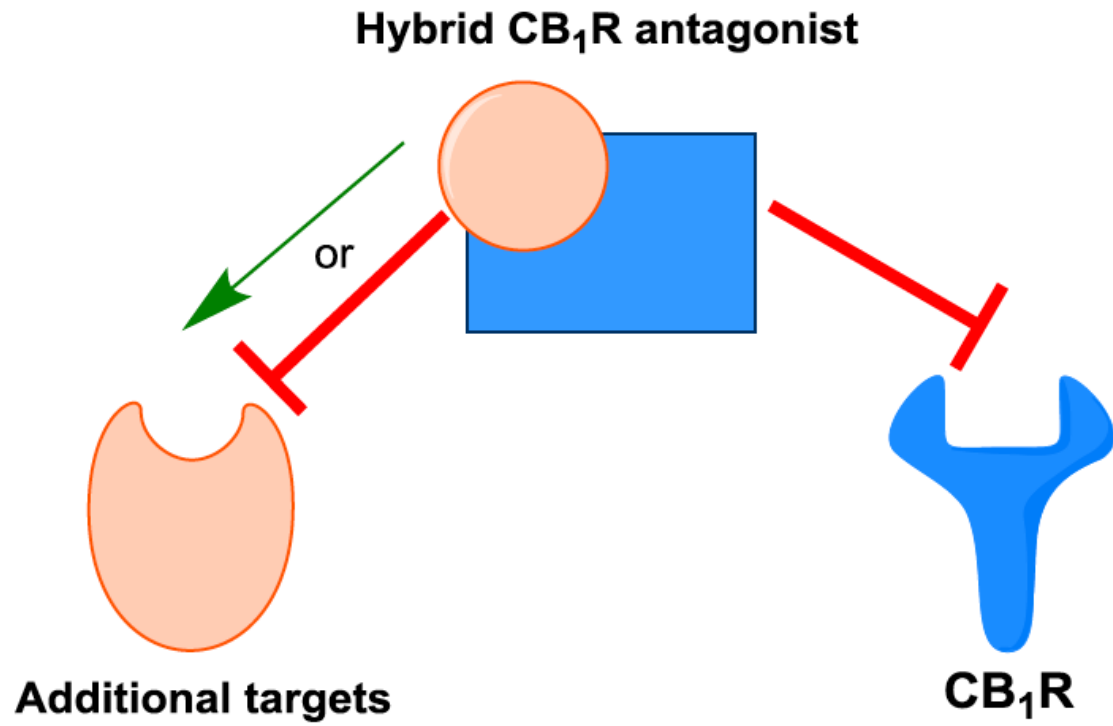
- Rimonabant, Taranabant, Otenabant, Ibipinabant, Surinabant

## 2<sup>e</sup> génération

- URB447, TM38837, AM6545, AJ5018, etc.

## 3<sup>e</sup> génération

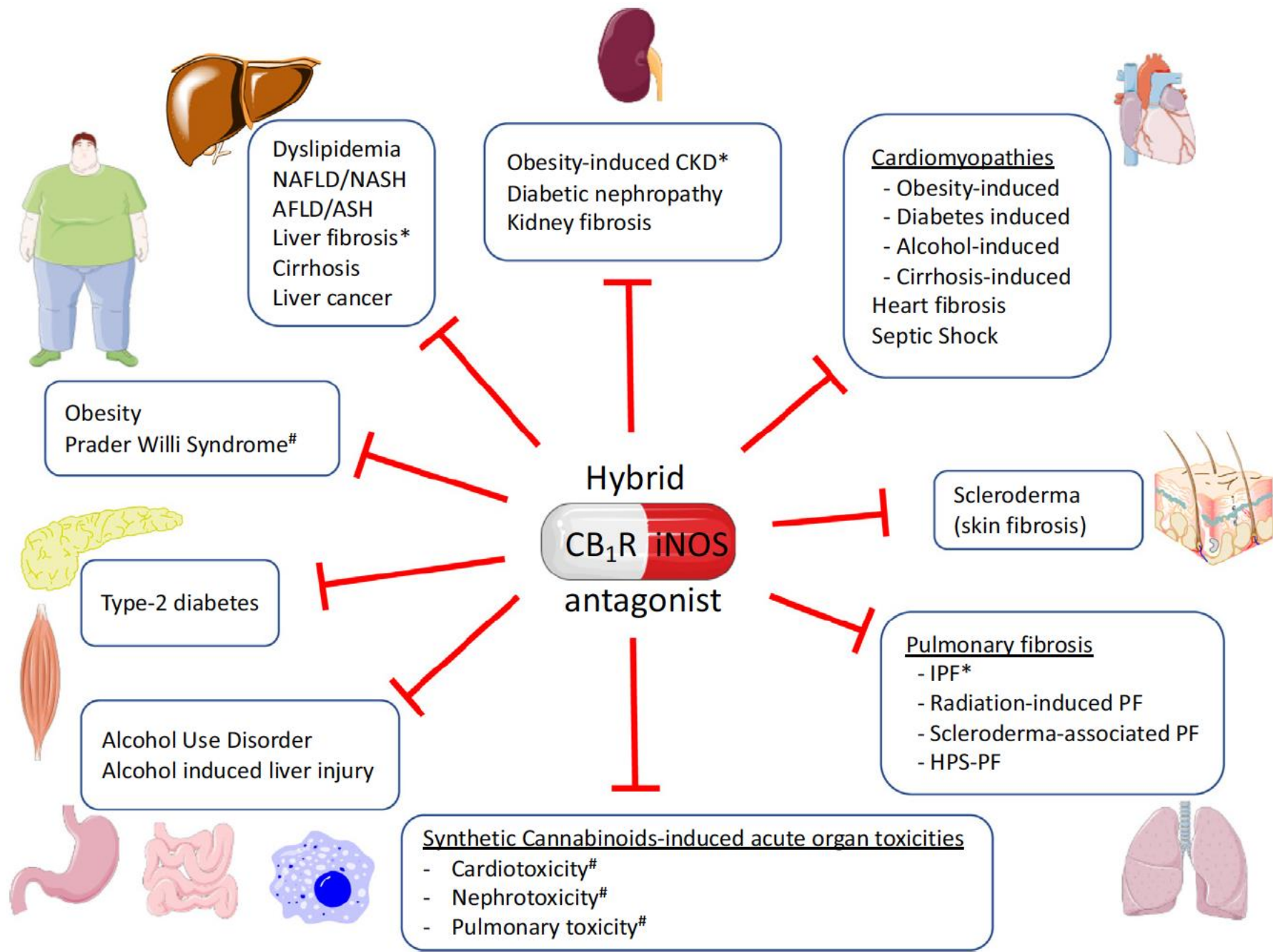
- (S)-MRI-1867, (S)-MRI-1569



**NIH**  
**MRI1867 R = CF<sub>3</sub>**  
**MRI1569 R = Cl**

. Structures of hybrid CB<sub>1</sub>R / iNOS antagonists.





# CANNABINOÏDES DISPONIBLES AU CANADA

- **Cannabis séché ou autre** : délivré par un producteur autorisé, en vertu du Règlement sur l'Accès au Cannabis à des Fins Médicales (RACFM)
- **Cannabinoïdes pharmaceutiques** : Ce terme désigne les médicaments d'ordonnance
  - nabilone (Cesamet®)
  - nabiximols (Sativex®)
  - dronabinol (Marinol®): retiré du marché canadien



# Produits offerts par les producteurs autorisés sous le nouveau règlement

- Différentes souches offertes sur le marché:
  - ✓ *Cannabis sativa*
  - ✓ *Cannabis indica*
  - ✓ Hybrides
- Différents produits contenant des concentrations de THC et/ou CBD variées:
  - ✓ Concentrations **élevées de THC**
  - ✓ Concentrations **mixtes THC/CBD**
  - ✓ Concentrations **faibles THC, élevées CBD**



# Différentes voies d'administration du cannabis

Cannabis fumé (inhalé)



Cannabis vaporisé



Cannabis oromucosal




Cannabis oral



Cannabis topique



# Voies d'administration du cannabis

Fumée	Vaporisation	Orale	Autres
Voie fréquente mais non recommandée (joints, pipes, etc.).	Cannabis chauffé à 160–230 °C. Moins de CO.	Huiles, capsules et autres voies. Populaire car pratique et dosage précis.	Topique pour symptômes localisés (dermatologie, arthropathies).
Combustion à 600–900 °C produisant: goudron, PAH, CO, NH <sub>3</sub> .	Vaporisation produit moins de substances toxiques que quand fumé.	Comestibles plus difficiles à doser (brownies/cookies).	Suppositoires pour cancer, symptômes GI, enfants, sujets âgés.
Utilisation chronique associée à des symptômes respiratoires mais pas de cancer bronchique ni MPOC.	Moins de symptômes respiratoires / fumé.	Les jus et le thé ne permettent pas une décarboxylation adéquate de la plante.	« Shatter » et « Dabs » délivrent des concentrations très élevées de THC.
Mélangé à du tabac avec risque accru.		Nabiximols délivre des doses standardisées.	
30-50% du cannabis est perdu dans la fumée latérale.		Teintures et losanges à début intermédiaire sont peu étudiés.	

# Méthodes d'administration du cannabis

Paramètres	Fumée / vap.	Orale	Oro-mucosale	Topique
Début (min)	5-10	60-180	15-45	Variable
Durée (h)	2-4	6-8	6-8	Variable
POUR	Action rapide Bien pour symptômes aigus	Pas d'odeur, discret. Bien pour maladie chronique	Disponible, sécuritaire et efficace avec le Nabiximols	Moins d'effets systémiques Excellent pour symptômes locaux
CONTRE	Habitude nécessaire Vap. coûteux Pas tous portatifs		Coûteux Non toujours disponible	Seulement pour effets locaux

Modifié d'après MacCallum & Russo *Eur J Int Med* 2018





# Effets indésirables associés aux traitements à base de cannabis

Effets indésirables	Fréquents	Communs
Fatigue / somnolence	x	
Vertiges	x	
Bouche sèche	x	
Toux, bronchite (si fumé)	x	
Anxiété	x	
Nausée	x	
Effets cognitifs	x	
Euphorie		x
Vision trouble		x
Céphalées		x

# Cardiovascular Effects of Medical Marijuana: A Systematic Review



Ahmed K. Pasha, MBBS, MD,<sup>a</sup> Charlene Y. Clements, MD, MPH,<sup>b</sup> Charity A. Reynolds, MD,<sup>c</sup> Maegan K. Lopez,<sup>d</sup>  
Ciara A. Lugo,<sup>e</sup> Yulisa Gonzalez,<sup>f</sup> Farshad M. Shirazi, MD, PhD,<sup>g</sup> Aiden Abidov, MD, PhD<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Internal Medicine, Mayo Clinic Health System, Mankato, Minn; <sup>b</sup>Winslow Indian Health Care Center, Winslow, Az; <sup>c</sup>Fond Du Lac Human Services Division, Cloquet, Minn; <sup>d</sup>Banner University Medical Center, Tucson, Az; <sup>e</sup>University of Arizona, Tucson; <sup>f</sup>Arizona State University, Phoenix; <sup>g</sup>Arizona Poison and Drug Information Center, University of Arizona, Tucson; <sup>h</sup>Cardiology Section, John D. Dingell VA Medical Center, Detroit, Mich.

**Table 2** Cardiovascular Effects and Possible Pathophysiology of Coronary Events in Patients Using Marijuana

Cardiovascular effects of marijuana	Pathophysiology of coronary events in patients using marijuana
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinus tachycardia</li> <li>• Atrial fibrillation</li> <li>• Atrial flutter</li> <li>• Ventricular fibrillation</li> <li>• Orthostatic hypotension</li> <li>• Syncope</li> <li>• Dizziness</li> <li>• ST segment elevation myocardial infarction</li> <li>• Non-ST segment elevation myocardial infarction</li> <li>• Myocarditis</li> <li>• Sudden cardiac death</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coronary vasospasm</li> <li>• Plaque disruption</li> <li>• Procoagulant effects that increase platelet aggregation</li> <li>• Increased carboxyhemoglobin level, which decreases oxygen-carrying capacity of blood in midst of increase in oxygen demands</li> </ul>



# CONCLUSIONS

- De nombreux progrès dans la compréhension des mécanismes d'action des cannabinoïdes ont été réalisés
- Il existe un potentiel certain thérapeutique dans de nombreux domaines
- Le cannabis n'est pas *encore* considéré comme un médicament au Canada
- Les indications thérapeutiques sont rares et le cannabis n'est pas en première ligne
- Les effets indésirables sont fréquents et le patient doit être suivi régulièrement
- Des études cliniques sont encore nécessaires afin de préciser les indications thérapeutiques

# MEDCOURS



## Les implications médicales du **Cannabis**

**RESPONSABLES DE COURS**

Pierre BEAULIEU, MD, FRCPC

Didier JUTRAS-AASWAD, MD, FRCPC

Aline BOULANGER, MD

Débuter la  
formation

# QUESTIONS ?

