

**Exploration des paramètres utiles à
l'élaboration d'un modèle
pharmacocinétique-
pharmacodynamique à base
physiologique préliminaire pour le THC
et identification d'outils disponibles**

ÉTAT DES CONNAISSANCES

MAI 2024

SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

AUTRICES

Sandra Nirina Andriamasinoro
Axelle Marchand
Direction du développement des individus et des communautés

SOUS LA COORDINATION DE

Thomas Paccalet et Olivier Bellefleur
Direction du développement des individus et des communautés

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mathieu Valcke
Direction de la santé environnementale, du travail et de la toxicologie
Marie-Ève Levasseur
Réal Morin
Direction du développement des individus et des communautés

RÉVISION

Pierre-Yves Tremblay
Andrée-Anne Marcoux
Direction de la santé environnementale, du travail et de la toxicologie

Le réviseur et la réviseuse ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

Les autrices ainsi que les membres du comité scientifique et le réviseur et la réviseuse ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

MISE EN PAGE

Sarah Mei Lapierre
Sophie Michel
Direction du développement des individus et des communautés

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2024
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-97377-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2024)

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie-James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

La collection *État des connaissances* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui synthétisent et communiquent ce que la science nous dit sur une question donnée à l'aide de méthodes rigoureuses de recension et d'analyse des écrits scientifiques et autres informations pertinentes.

En 2018, la *Loi encadrant le cannabis* a constitué un Fonds de prévention et de recherche en matière de cannabis (FPRMC) qui vise à financer des activités de surveillance et de recherche concernant les effets du cannabis sur l'état de santé de la population, ainsi que des activités de prévention des méfaits du cannabis et de promotion de la santé.

Cette synthèse des connaissances fait partie d'un ensemble de produits scientifiques convenus entre le ministère de la Santé et des Services sociaux et l'Institut national de santé publique du Québec dans le cadre d'une entente dont le financement provient du FPRMC.

Ce document constitue une recension des paramètres disponibles et permet de rassembler les différentes données qui seront utiles dans le développement d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique pour le THC. En simulant le lien entre une dose de THC, la voie d'exposition, certaines caractéristiques individuelles et l'intensité d'un effet attendu, un tel modèle faciliterait l'évaluation du risque pour les différents produits du cannabis, les différentes méthodes de consommation et les différents usagers concernés.

Son contenu s'adresse davantage aux spécialistes dans le domaine de la pharmacologie et de la toxicologie. Le présent document contient également des informations générales d'intérêt pour un public élargi. Une infographie permettant de présenter certains aspects clés de la cinétique du THC et de son effet psychoactif a été donc développée en parallèle dans un langage plus accessible. Cette infographie est disponible sur le site internet de l'INSPQ :

<https://www.inspq.qc.ca/substances-psychoactives/cannabis>.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	III
LISTE DES FIGURES	IV
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	V
FAITS SAILLANTS	1
SOMMAIRE	3
1 INTRODUCTION	6
2 NOTIONS DE BASE	7
2.1 Pharmacocinétique.....	7
2.2 Pharmacodynamique.....	9
2.3 Modèles pharmacocinétiques	10
3 MÉTHODOLOGIE	12
3.1 Objectif.....	12
3.2 Stratégie de recherche.....	12
3.2.1 Premier tri.....	12
3.2.2 Deuxième tri et analyse des études.....	13
3.3 Révision par les pairs	13
4 RÉSULTATS	15
4.1 Pharmacocinétique.....	15
4.1.1 Absorption.....	15
4.1.2 Distribution	23
4.1.3 Métabolisme.....	24
4.1.4 Excrétion.....	26
4.2 Pharmacodynamique.....	27
4.3 Modèles PCBP pour le THC.....	30
5 DISCUSSION	32
6 CONCLUSION	38
7 RÉFÉRENCES	39
ANNEXE 1 ORGANIGRAMME DE TYPE PRISMA	49
ANNEXE 2 PARAMÈTRES CINÉTIQUES	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion au premier tri	13
Tableau 2	Critères de sélection au deuxième tri	14
Tableau 3	Enzymes impliquées dans le métabolisme du THC.....	24
Tableau 4	Caractéristiques principales des modèles pharmacocinétiques répertoriés pour le THC chez l'humain.....	31
Tableau 5	Intervalles des valeurs moyennes rapportées pour différents paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour le THC.....	32
Tableau 6	Ratios concentrations cerveau/sérum rapportés chez le rat dans Hložek <i>et al.</i> (2017)	35
Tableau 7	Efficacité de différentes méthodes de consommation du cannabis par inhalation pour aérosoliser le THC.....	36
Tableau 8	Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie d'inhalation	50
Tableau 9	Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale	56
Tableau 10	Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du <i>high</i>	66

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Courbe des concentrations sanguines dans le temps pour une substance administrée par inhalation (Merck Manual, 2022).	8
Figure 2	Le rôle du métabolisme : modifier des substances à l'aide d'enzymes de phase I et de phase II de manière à qu'elles soient éliminées plus facilement par le corps (Merck Manual, 2022).	10
Figure 3	Exemple schématique d'un modèle compartimental (A) et d'un modèle PCBP (B). Les flèches représentent le mouvement de la substance d'intérêt à travers les différents compartiments (Fisher <i>et al.</i> , 2020).	11
Figure 4	Relation entre la dose de THC inhalée et la C _{max} mesurée	16
Figure 5	Impact du type de consommateur (fumeur fréquent FF ou fumeur occasionnel FO) sur la C _{max} en fonction de la dose de THC	18
Figure 6	Biodisponibilité relative du THC et ses métabolites selon le profil de consommation de l'utilisateur	19
Figure 7	Schéma simplifié des principales voies métaboliques du THC	26
Figure 8	L'hystérésis : dans un premier temps, l'effet augmente en fonction de la concentration de THC dans le sang, mais ces effets peuvent continuer d'augmenter ou diminuer selon une relation différente avec les concentrations sanguines de THC lorsque celles-ci redescendent. Données fictives.	29

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

11-OH-THC	Hydroxytétrahydrocannabinol
ASC	Aire sous la courbe
CBD	Cannabidiol
Cmax	Concentration sanguine maximale
CYP	Cytochrome P
FF	Fumeur fréquent
FO	Fumeur occasionnel
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intraveineuse
NIDA	National Institute on Drug Abuse
T1/2	Temps de demi-vie
THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol
THC-COOH	Carboxytétrahydrocannabinol
Tmax	Temps requis pour atteindre la Cmax

FAITS SAILLANTS

Une meilleure compréhension de la relation entre le contenu des produits du cannabis, les caractéristiques individuelles des usagers et les différents effets engendrés est essentielle pour permettre une meilleure évaluation du risque propre à différents produits, différentes pratiques ou différents types d'usagers. Un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique pourrait être utile en ce sens. Dans le but d'identifier les paramètres clés pour le développement d'un modèle permettant de prédire les concentrations du THC dans l'organisme et l'effet psychoactif associé, ce document répertorie les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du THC chez l'humain.

La revue de la littérature a permis de déterminer que le THC est plus rapidement absorbé lorsqu'il est administré par la voie d'inhalation (fumé ou vaporisé), comparativement à la voie orale (buccale, oropharyngée ou sublinguale). Plusieurs facteurs ont été rapportés comme influençant la disponibilité du THC dans l'organisme, dont le type de consommateurs (fréquents c. occasionnels), le sexe, l'âge, les conditions médicales et la génétique. Le type de produits utilisés et la manière de les consommer conditionnent également l'absorption du THC dans le corps. La biodisponibilité du THC semble varier avec la co-administration de CBD, selon les modes d'administration et les concentrations utilisées.

Le THC se distribue principalement dans les tissus adipeux et les tissus fortement vascularisés (poumons, cœur, foie, reins). Le THC peut-être excrété dans sa forme inchangée, principalement dans les selles et dans l'urine, ou métabolisé par le foie en un composé également psychoactif, l'hydroxytétrahydrocannabinol (11-OH-THC). Ce métabolite est retrouvé en proportion plus importante lorsque le THC est consommé oralement. Il pénètre aussi plus rapidement dans le cerveau, comparativement au THC. Les métabolites du THC sont excrétés principalement dans les selles et dans l'urine.

Bien que l'effet d'euphorie (*high*) soit rapporté comme moins intense pour une dose orale qu'une dose inhalée, le rapport entre l'intensité de l'effet et la concentration maximale de THC dans le sang est plus élevé pour la voie orale. La proportion plus grande de 11-OH-THC formé par cette voie expliquerait cette différence. De plus, il a été observé que les effets psychoactifs peuvent varier selon le type de consommateur, le sexe, l'âge, mais également l'état de santé de la personne.

Les modèles existants rapportés dans la littérature tendent à inclure un nombre limité de facteurs pouvant influencer le devenir du THC dans l'organisme. À ce jour, aucun des modèles identifiés ne permet d'estimer les effets associés à une dose d'exposition donnée pour un produit de cannabis, tout en considérant les variations possibles du mode de consommation et les paramètres individuels cités plus hauts. Cependant, les données disponibles sembleraient suffisantes pour permettre le développement d'un modèle préliminaire spécifique pour le THC, et permettraient de tenir compte de certains facteurs comme l'âge, le sexe, le poids, la fréquence d'usage et le mode de consommation.

SOMMAIRE

Bien que le cannabis fumé demeure à ce jour le mode de consommation le plus populaire, les autres modes comme le vapotage ou l'ingestion gagnent en popularité depuis la légalisation du cannabis en 2018, particulièrement chez les usagers moins expérimentés. En plus des modes de consommation différents, une diversification des produits, de leur composition et des dispositifs liés à leur consommation est également observée. Tous ces facteurs, en plus de ceux anticipés qui sont propres à l'utilisateur (l'historique d'usage, le poids, etc.) peuvent rendre difficile l'estimation de la dose requise pour atteindre un état désiré, lorsqu'on passe d'un produit à l'autre, seulement sur la base du taux de THC. Cette limitation peut entraîner des risques supplémentaires d'intoxication, particulièrement chez les nouveaux consommateurs et ceux qui sont moins expérimentés.

Une dose standard de 5 mg de THC a été proposée par Freeman et Lorenzetti (2020) et le *National Institute of Drug Abuse* (NIDA). Appliquée dans un cadre réglementaire aux portions de comestibles ou au contenant immédiat d'extraits (p. ex. quantité maximale par gélule ou par activation d'un vaporisateur oral), l'utilisation d'une dose standard pourrait aider à prévenir un certain nombre d'intoxications. Cependant, cette mesure ne tient pas compte du type de produit, du mode de consommation et des caractéristiques spécifiques des usagers.

Le développement d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique pour le THC permettrait d'obtenir de telles estimations. Cependant, ce type de modèle nécessite un certain degré de connaissance des processus physiologiques impliqués, des facteurs qui les affectent et des données cliniques de qualité afin de valider le modèle. Une revue de la littérature a donc été effectuée afin de recenser les paramètres pharmacocinétiques connus du THC et les facteurs qui les modulent, les données cliniques pour différents modes de consommation, et les modèles pharmacocinétiques existants.

L'inhalation de THC, qu'il soit fumé ou vaporisé, conduit à une augmentation rapide des concentrations sanguines de THC. La consommation par voie orale du THC se traduit par une augmentation plus lente et moins importante des concentrations sanguines de THC. Toutefois, puisque le THC subit en partie une première métabolisation par le foie avant d'atteindre la circulation systémique, une proportion beaucoup plus importante de 11-OH-THC, un métabolite tout aussi psychoactif, se retrouve dans le sang par rapport à une même dose inhalée. Selon des données humaines et animales, le 11-OH-THC atteint le cerveau beaucoup plus rapidement que le THC et s'y retrouve donc dans une proportion plus importante. Les concentrations plus importantes de 11-OH-THC formé lors d'une consommation orale pourraient ainsi expliquer des effets psychoactifs (p. ex. l'euphorie) retardés, mais plus intenses que pour l'inhalation, proportionnellement aux concentrations sanguines de THC mesurées.

La fréquence d'usage apparaît comme un facteur très important pour lier une dose de THC consommée à des concentrations sanguines. En effet, il est observé que la biodisponibilité relative du THC inhalé est deux à quatorze fois plus élevée pour les usagers fréquents que pour les usagers occasionnels. Des concentrations sanguines près de quatre fois supérieures pour les usagers fréquents, comparativement aux usagers occasionnels, ont également été observées suivant la consommation par voie orale de THC. Le tissu adipeux constitue un réservoir où le THC s'accumule rapidement, mais en ressort lentement. Il est possible que l'usage fréquent de cannabis sature ce réservoir et que, par conséquent, moins de THC puisse s'y séquestrer, ce qui se traduirait par des concentrations sanguines plus importantes chez les usagers fréquents suivant la consommation. Il est également possible que la consommation fréquente de cannabis inhibe le métabolisme du THC et limite donc son élimination du sang.

Le sexe semble aussi jouer un rôle sur la biodisponibilité du THC pour une consommation orale. Les concentrations maximales de THC sont rapportées dans trois études sur quatre comme étant supérieures chez les femmes. La masse adipeuse plus importante chez la femme pourrait expliquer ces résultats chez des usagers réguliers, mais pas lors d'une exposition ponctuelle chez des usagers occasionnels. Un mécanisme potentiel est l'implication de la glycoprotéine P. Celle-ci, retrouvée à l'interface de l'intestin et de la barrière hématoencéphalique, est responsable de l'efflux¹ de substances comme le THC, et elle est rapportée comme étant généralement moins présente chez les femmes. Par conséquent, une présence accrue de cette protéine chez les hommes se traduirait par un efflux plus important du THC et donc par des concentrations sanguines, et dans le cerveau, moindres que chez les femmes. Les concentrations de 11-OH-THC sont d'ailleurs supérieures dans le cerveau des femmes, même après correction pour le poids.

L'âge, certaines conditions médicales (surtout celles affectant le métabolisme hépatique), la génétique (p. ex. gènes impliqués dans le métabolisme ou l'expression des récepteurs endocannabinoïdes) et la prise de certains médicaments ou de drogues (p. ex. des substances qui affectent le métabolisme) sont également des facteurs qui peuvent affecter la pharmacocinétique (particulièrement le métabolisme) et la pharmacodynamique du THC et par conséquent, qui peuvent influencer l'intensité des effets subjectifs ressentis.

¹ Mécanisme par lequel les cellules rejettent une substance ou des particules.

En ce qui concerne les produits eux-mêmes, la formulation des produits destinés à l'ingestion joue un rôle majeur dans la rapidité d'absorption, et sur les concentrations sanguines maximales atteintes. Les produits riches en lipides sont généralement absorbés plus lentement que les autres types de produits oraux, mais se traduisent par une biodisponibilité plus importante de THC et de 11-OH-THC. Les nanoémulsions, par exemple, permettent une absorption rapide, et l'atteinte de concentrations sanguines de THC parfois plus importantes que pour une formulation plus traditionnelle dans une huile. Cependant, les concentrations en 11-OH-THC résultantes pourraient être plus faibles, puisque certaines formules permettraient de contourner partiellement le métabolisme (effet de premier passage). Les effets subjectifs qui résultent de la consommation de ces produits n'ont pas été évalués. La présence de CBD peut également avoir un impact sur les concentrations de THC mesurées dans le sang, mais les mécanismes impliqués devraient être davantage explorés.

Parmi les quatorze modèles pharmacocinétiques recensés, cinq modèles permettent de lier une dose à un effet subjectif, mais un seul est à base physiologique (PCBP). L'avantage des modèles PCBP réside dans leur capacité à intégrer plusieurs caractéristiques individuelles. Un seul modèle inclut le 11-OH-THC comme contributeur à l'effet subjectif, mais ce modèle n'est pas non plus de type PCBP. Comme les niveaux de 11-OH-THC au cerveau varient en fonction de la voie d'exposition, du métabolisme et du sexe, cet ajout au modèle est important pour évaluer l'intensité de l'effet subjectif attendu entre différents modes de consommation et différents individus. Peu de modèles ont inclus des facteurs comme le sexe, l'âge ou la fréquence d'usage, par exemple, et peu de modèles ont été adaptés pour plus d'une voie d'exposition. Par conséquent, aucun des modèles identifiés ne peut, à lui seul, répondre à l'objectif de lier des doses d'exposition à une intensité de l'effet subjectif en tenant compte du mode de consommation et d'un ensemble de facteurs individuels. Toutefois, en combinant les caractéristiques de certains des modèles existants, et en les validant à l'aide des données expérimentales existantes, il apparaît, a priori, que les données actuelles soient suffisantes pour développer un modèle PCBP pour le THC répondant à cet objectif. Le modèle préliminaire pourrait être utilisé pour anticiper les effets associés à la consommation de certains produits présentant moins de variabilité dans leur formulation, comme les produits de fleurs séchées, les huiles ou capsules à ingérer, certains extraits ou les vaporisateurs oraux. Le modèle pourra être amélioré pour inclure plus de produits au fur et à mesure que les connaissances évolueront.

1 INTRODUCTION

Les produits du cannabis sont offerts dans une grande diversité de formes et de composition. La forme, la formulation et le mode de consommation sont des paramètres qui peuvent influencer la dose de composés actifs absorbés par le corps, leur distribution, leur métabolisme et leur élimination. Le choix du produit de cannabis, le mode et la technique de consommation sont donc déterminants dans la nature et l'amplitude des effets pouvant être attendus. Une meilleure compréhension de cette relation est souhaitable afin de mieux évaluer les risques reliés à la consommation de cannabis. Ces connaissances seront utiles pour soutenir la prise de décision au regard du cadre réglementaire et pour orienter des pratiques d'intervention ou de prévention de surintoxications.

La modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PCPB) permet de représenter différents systèmes ou organes par des compartiments reliés entre eux par des équations mathématiques qui permettent de simuler l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de composés d'intérêt dans le corps. Il est également possible d'ajouter une composante pharmacodynamique, c'est-à-dire d'inclure un compartiment dans lequel les concentrations d'un composé produisent un effet, comme les concentrations de THC dans le cerveau, par exemple, se traduisent par un effet d'euphorie. Un tel modèle peut donc intégrer plusieurs paramètres liés à la consommation et certains facteurs individuels pour prédire les concentrations des composés d'intérêt dans différents organes et les effets sur la santé attendus (amplitude de la réponse pharmacodynamique), ou simplement tester la plausibilité de certaines hypothèses quant aux mécanismes impliqués et le rôle des différents facteurs individuels. De plus, cet outil peut permettre de comparer les données issues d'études avec des scénarios d'exposition différents pour mieux évaluer le rôle de ces paramètres sur la cinétique du THC et ses effets pharmacodynamiques. Le développement d'un tel outil nécessite toutefois qu'un nombre suffisant de paramètres soient documentés, et doit pouvoir être validé à l'aide de données expérimentales.

La présente synthèse de connaissances recense donc les différentes données touchant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du THC, ainsi que les modèles mathématiques existants et leurs limites. Son contenu s'adresse aux experts dans le domaine, mais une infographie est également disponible pour présenter les points clés de la cinétique du THC à un public élargi. Cette infographie est disponible sur le site internet de l'INSPQ : <https://www.inspq.qc.ca/substances-psychoactives/cannabis>.

2 NOTIONS DE BASE

2.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique réfère au devenir d'une substance dans le corps, de son entrée à sa sortie. Le Larousse définit la pharmacocinétique comme « l'ensemble des phénomènes et des réactions qui se produisent après introduction d'un médicament dans l'organisme ». On y reconnaît quatre étapes, soit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

L'absorption

Outre l'administration par voie intraveineuse, les substances exogènes doivent traverser des barrières cellulaires avant d'atteindre la circulation sanguine systémique. Les propriétés physicochimiques de la substance, la composition du produit administré et la voie d'administration affectent son absorption (Merck Manuals, 2022).

Les poumons sont fortement vascularisés et la membrane des alvéoles est très perméable. Les substances inhalées peuvent donc facilement et rapidement atteindre la circulation sanguine (Merck Manuals, 2022).

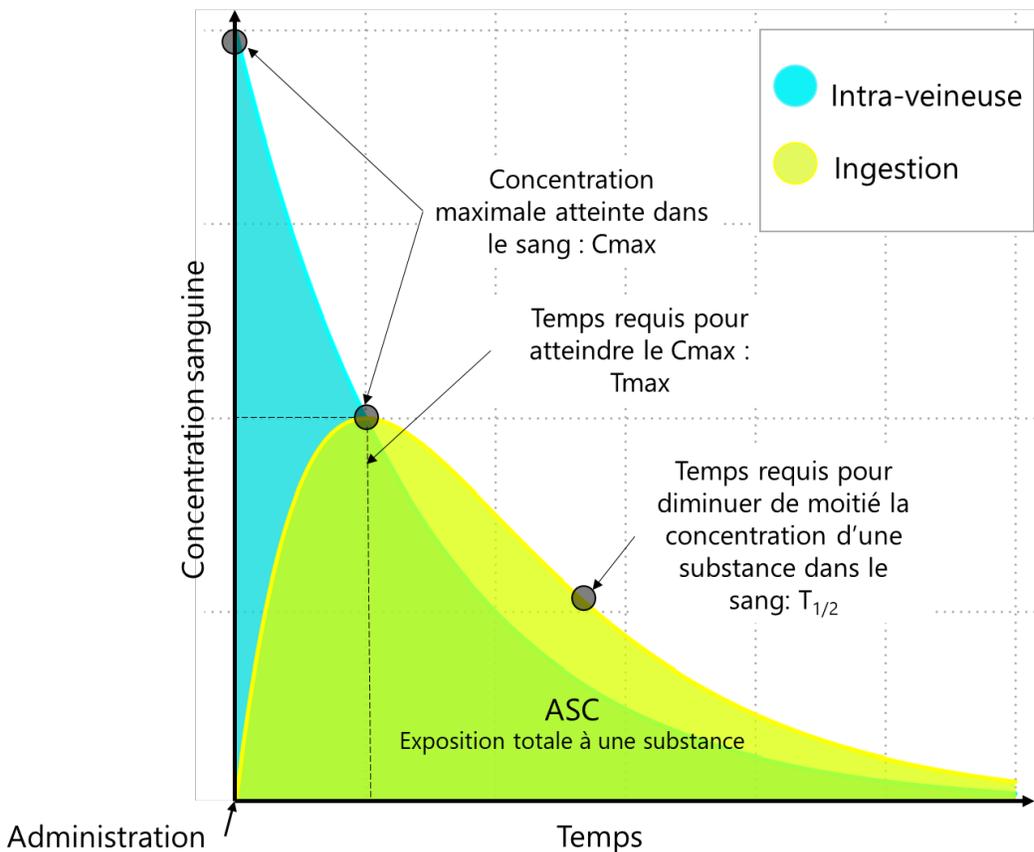
La muqueuse buccale possède un épithélium, c'est-à-dire une couche cellulaire de surface, mince et richement vascularisée, ce qui peut favoriser l'absorption lorsque la substance y réside suffisamment longtemps. Une administration buccale (entre la gencive et la joue) ou sublinguale (sous la langue) peut donc favoriser l'absorption au niveau de la bouche (Merck Manuals, 2022).

Lorsque la substance (p. ex. le THC) est avalée, elle atteint l'estomac où l'absorption est faible. Puis, elle passe dans l'intestin grêle où la majorité de l'absorption a lieu. L'administration d'une substance dans ou avec des aliments gras ralentit la vidange gastrique, ce qui limite également la vitesse d'absorption. À l'inverse, ingérer une substance à jeun peut accélérer son absorption (Merck Manuals, 2022).

La biodisponibilité d'une substance représente la fraction d'une dose d'exposition qui se retrouve dans la circulation sanguine systémique. Elle est donc nécessairement affectée par les caractéristiques physicochimiques de la substance administrée, et par les différents processus pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion). Dans le cas de la voie orale, par exemple, les substances doivent traverser la paroi intestinale, puis rejoindre le foie où elles sont métabolisées (effet de premier passage hépatique), ce qui peut diminuer grandement la quantité de la substance d'origine atteignant la circulation sanguine. La substance peut également être retournée à l'intestin par l'excrétion biliaire avant d'atteindre la circulation sanguine systémique (cycle entérohépatique). Une substance peut, donc, à la fois être fortement absorbée et très peu biodisponible (Merck Manuals, 2022).

La biodisponibilité est généralement évaluée en calculant l'aire sous la courbe dans un graphique représentant les concentrations sanguines de la substance dans le temps suivant son administration (figure 1). Lorsqu'une substance est injectée par voie intraveineuse, la totalité de la dose se retrouve dans le sang et on considère que la biodisponibilité est de 100 %. Par conséquent, la biodisponibilité de cette substance pour les autres voies d'administration sera évaluée en comparant les aires sous la courbe pour chacune des voies à celle pour l'administration par voie intraveineuse.

Figure 1 Courbe des concentrations sanguines dans le temps pour une substance administrée par inhalation (Merck Manual, 2022).



La distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, quelle que soit la voie d'absorption, la substance est distribuée dans le corps. Ce processus est déterminé par les différents débits sanguins vers les organes et les propriétés de la substance d'intérêt. En effet, ses propriétés peuvent déterminer son affinité pour les composants cellulaires (p. ex. protéines plasmatiques, lipides...), ce qui diminue sa capacité à diffuser passivement vers son site d'action. Seule la fraction libre (quantité d'une substance non liée à des protéines plasmatiques) pourra rejoindre le site d'action et générer une réponse pharmacologique (Merck Manuals, 2022).

Une fois distribuée, le compartiment autre que l'organe cible où est concentrée la substance est décrit comme étant le site de stockage (p. ex. tissus adipeux). Les substances dans ces dépôts sont toujours en équilibre avec la fraction libre dans le plasma, de sorte qu'à mesure que la substance est biotransformée ou excrétée du corps, une plus grande quantité est libérée du site de stockage. En conséquence, la demi-vie biologique des composés stockés peut être très longue (Klaassen *et al.*, 2019).

Le métabolisme

Dans certains organes, mais principalement dans le foie, les substances sont biotransformées par des enzymes. Ces transformations peuvent passer par plusieurs phases (figure 2). Lors de la première phase de biotransformation, certaines substances deviennent bioactives (c'est-à-dire qu'elles peuvent alors entraîner un effet pharmacologique) ou davantage bioactives que la substance initiale. La deuxième phase consiste majoritairement à former un métabolite encore plus hydrosoluble, facilitant ainsi son excrétion. Plusieurs facteurs peuvent influencer le métabolisme : génétique, sexe, âge, conditions médicales, consommation de médicaments ou d'autres drogues, etc. (Merck Manuals, 2022).

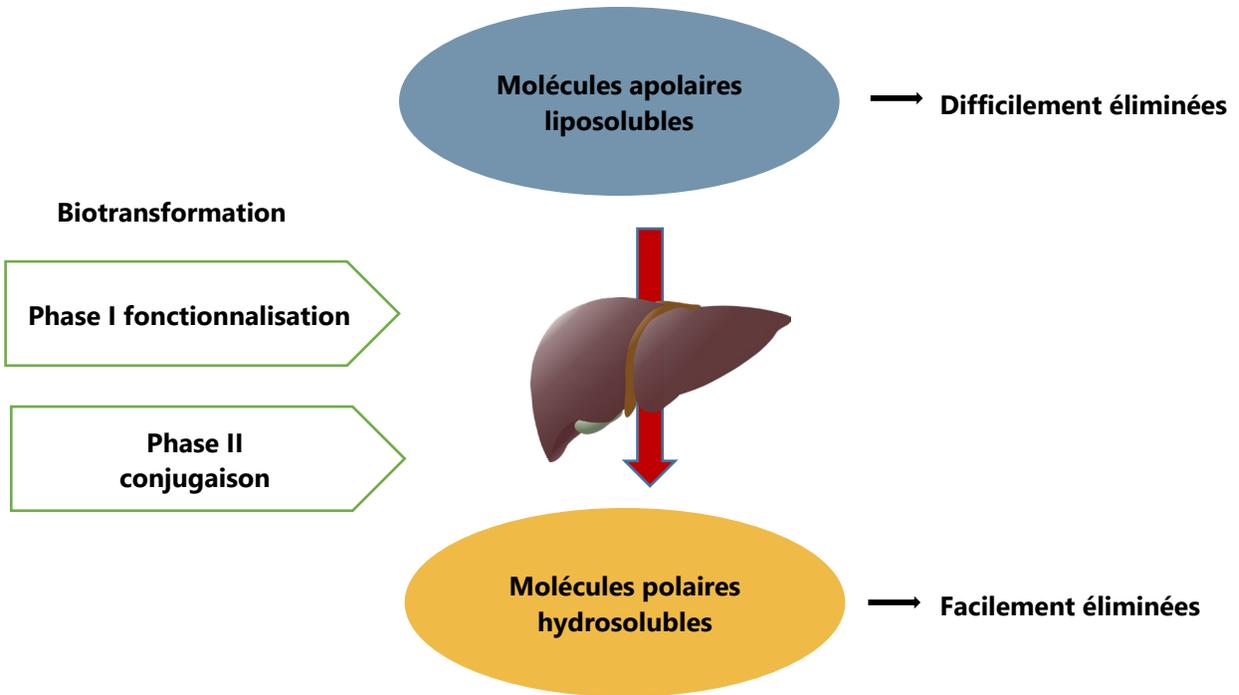
L'excrétion

Les substances toxiques sont éliminées de l'organisme par plusieurs voies. À l'état hydrosoluble, une substance est généralement majoritairement excrétée par les reins dans l'urine. Le système biliaire contribue aussi à l'excrétion, la transportant dans l'intestin où elle peut alors être excrétée dans les selles. Toutefois, la substance peut également être réabsorbée dans l'intestin et retourner au foie (cycle entérohépatique). La sueur et le lait maternel peuvent aussi être des voies mineures d'excrétion. Les substances plus volatiles peuvent également être expirées au niveau des poumons (Merck Manuals, 2022).

2.2 Pharmacodynamique

La pharmacodynamique (ou pharmacodynamie) représente l'action qu'exerce une substance sur le corps, soit sa liaison à un récepteur et les effets biochimiques, physiologiques et moléculaires qui en découlent (réponse pharmacologique). La concentration d'une substance sur le récepteur affecte la réponse pharmacologique. La pharmacodynamique peut aussi être modifiée par certains facteurs, comme le vieillissement, une maladie, ou l'interaction avec d'autres médicaments (Merck Manuals, 2022). La pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont donc toutes deux impliquées dans la relation dose-réponse d'une substance.

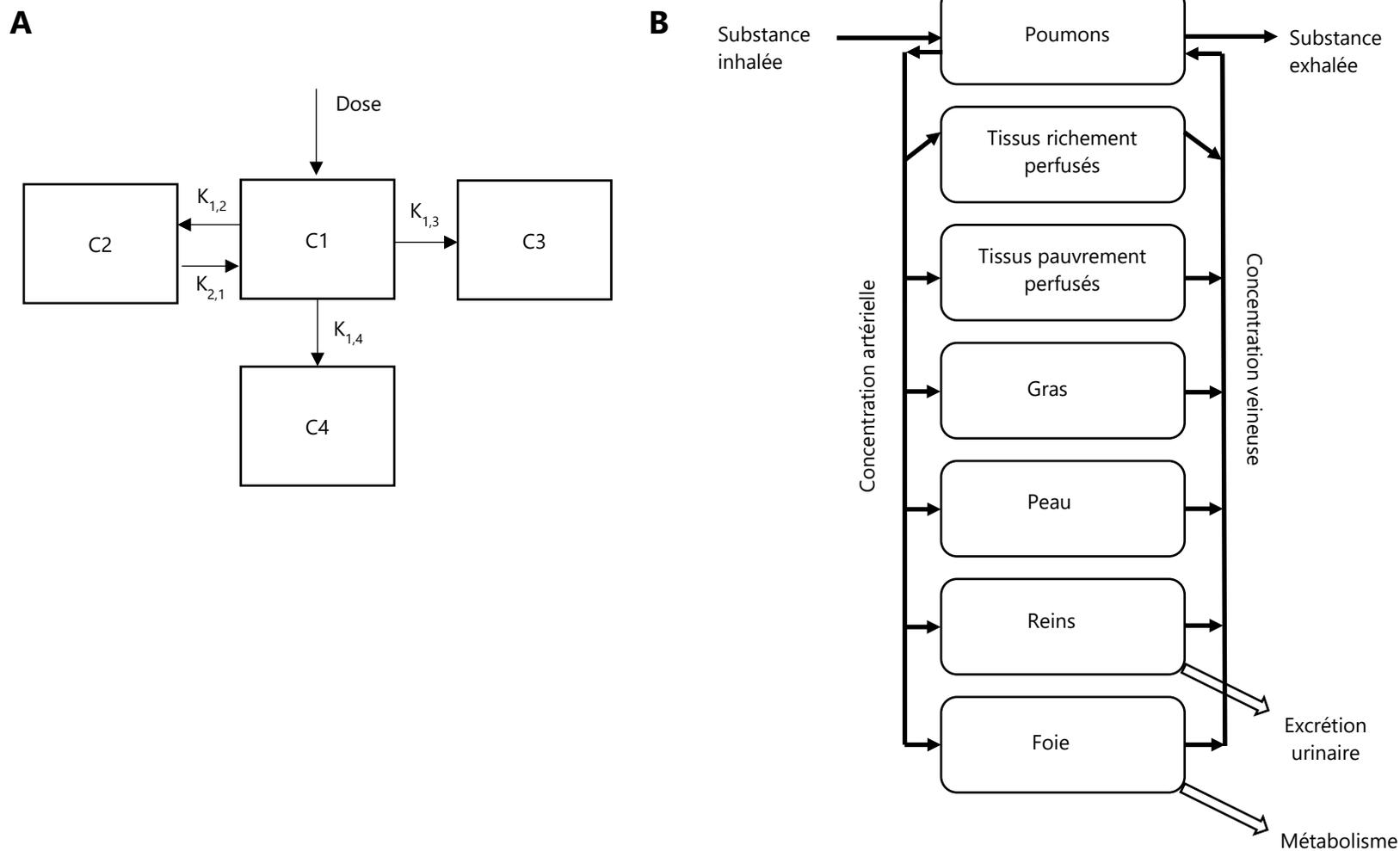
Figure 2 Le rôle du métabolisme : modifier des substances à l'aide d'enzymes de phase I et de phase II de manière à qu'elles soient éliminées plus facilement par le corps (Merck Manual, 2022).



2.3 Modèles pharmacocinétiques

L'approche classique pour décrire la cinétique d'une substance donnée consiste alors à représenter le corps comme un système à un ou plusieurs compartiments illustrant des organes ou autres structures d'intérêt. Dans le cas où l'on considère l'organisme en entier comme un seul compartiment par exemple, on parle de modèles à un compartiment. Parmi les modèles pharmacocinétiques connus, on peut citer les modèles de type compartimental et ceux à base physiologique (PCPB). Dans le cas des modèles compartimentaux, des constantes relient ces compartiments. Ces modèles ont l'avantage d'être simples et de nécessiter peu de connaissances sur les processus physiologiques impliqués. Ils sont basés sur des mesures empiriques de concentrations en fonction du temps dans les divers compartiments. Aucun déterminant physiologique n'y est incorporé. À l'inverse, les modèles à base physiologique permettent de répliquer plus précisément des processus physiologiques et nécessitent, par conséquent, plus de connaissances sur ces processus liés à la substance étudiée. Leur complexité permet toutefois de tenir compte de plusieurs variables dans les simulations, ce qui les rend hautement personnalisables, et plus précis (Brochot *et al.*, 2014).

Figure 3 Exemple schématique d'un modèle compartimental (A) et d'un modèle PCBP (B). Les flèches représentent le mouvement de la substance d'intérêt à travers les différents compartiments (Fisher *et al.*, 2020).



3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Objectif

Le présent travail vise à répertorier la littérature qui pourrait permettre d'identifier les paramètres nécessaires à l'élaboration d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PCBP) préliminaire afin de lier le THC à son effet euphorique. Ce modèle servira d'outil pour évaluer les doses internes potentielles associées à la consommation de différents types de produits du cannabis et l'effet psychoactif attendu, en tenant compte du mode de consommation et des caractéristiques individuelles des consommateurs.

Les objectifs spécifiques du projet sont les suivants :

- Répertorier des études de pharmacocinétique;
- Répertorier des études de pharmacodynamique (effet psychoactif);
- Répertorier les modèles existants (PCBP ou autres) pour le THC chez l'humain;
- Identifier les informations manquantes pour obtenir un modèle plus robuste.

3.2 Stratégie de recherche

Une stratégie de recherche de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données d'Ovid (Medline et Embase). La recherche a été lancée le 10 juin 2022. Les mots-clés dérivés de deux concepts ont été combinés (structure de recherche détaillée en annexe 1). Le premier concept utilisé englobe le terme cannabis et ses produits dérivés (THC, CBD), tandis que le deuxième concept se rapporte aux études pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion), pharmacodynamiques, ainsi qu'aux modèles existants (PCBP ou autres). La recherche a permis d'obtenir 1 824 références après dédoublement.

3.2.1 Premier tri

Les critères d'inclusion et d'exclusion au premier tri sont présentés dans le tableau 1. Un premier tri a permis de conserver **347** articles (diagramme PRISMA en annexe 1). Il a été décidé lors du premier tri d'exclure les études moins récentes (avant 2000, date arbitraire), puisque les méthodes d'analyse des cannabinoïdes ont évolué et permettent plus de précisions qu'avant. Les résultats moins récents pourraient donc ne pas être comparables. De plus, puisque le présent travail cherche avant tout à lier la pharmacocinétique du THC à son effet psychoactif recherché dans le cadre d'un usage récréatif (sensation de *high*), les études portant sur d'autres effets pharmacodynamiques, sur les effets sur la santé ou réalisées sur des animaux ont été écartées a posteriori. De plus, les résultats chez l'animal sont souvent complexes à extrapoler à l'humain. Si la littérature portant sur des sujets humains s'était avérée insuffisante, ces articles auraient été considérés. Cependant, les articles portant sur des données humaines ont été jugés

suffisants dans le cadre de la présente revue. Ainsi, à la suite de l'examen des références retenues, 213 articles ont été conservés comme étant pertinents pour cette revue de la littérature.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion au premier tri

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Type de document	Étude originale, synthèse, revue, méta-analyse	Lettre, éditorial, opinion, etc.
Langue	Français ou anglais	Langue autre que le français ou l'anglais
Population	Humains, cellules humaines	Étude réalisée sur les animaux, les poissons, insectes, amphibiens, micro-organismes, etc. Étude post-mortem
Type de produit	Cannabis (toutes formes), THC (ou dronabinol) avec ou sans CBD	Cannabinoïdes synthétiques
Date	Études publiées à partir de l'année 2000	Études publiées avant l'année 2000
Effet étudié	Étude portant sur l'effet psychoactif (euphorie)	Études des effets autres

3.3 Révision par les pairs

3.3.1 Deuxième tri et analyse des études

Pour être conservées, les études devaient rapporter un certain nombre d'informations (tableau 2). Les données cinétiques ont été colligées selon le mode de consommation : intraveineuse (IV), vaporisation, combustion ou orale (inclut les huiles, les comprimés, les vaporisateurs oraux, les comestibles, etc.). Les études cliniques sur le cannabis incluent généralement un nombre relativement faible de sujets. En rassemblant les données par mode de consommation et en tenant compte d'un ensemble de facteurs (sexe, type d'usager, dose, topographie de consommation, temps de collecte, matrice analysée, méthode d'analyse, etc.), il est possible de comparer, de manière approximative, les résultats pour tenter d'obtenir des relations entre certains paramètres; relations qui peuvent alors être intégrées dans les modèles. Enfin, des modèles pharmacocinétiques publiés ont été analysés afin d'identifier les éléments pertinents à l'élaboration d'un modèle PCBP permettant de lier les données pharmacocinétiques à un effet pharmacodynamique pertinent (effet psychoactif), et d'extrapoler ce lien entre différentes voies d'exposition et possiblement entre différents types de produits.



Des encadrés tels que celui-ci se retrouvent dans les sections résultats et discussion, et permettent de mettre en exergue les informations à privilégier ou à approfondir dans le développement d'un éventuel modèle pour le THC.

Tableau 2 Critères de sélection au deuxième tri

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Méthodologie	La composition du produit (% THC ou CBD minimalement) est connue.	Produit du cannabis de composition inconnue, endocannabinoïdes
	Il est possible d'estimer une dose d'exposition pour le THC et/ou le CBD.	Il n'est pas possible d'estimer une dose d'exposition.
	Le temps entre l'exposition et une mesure (concentration ou effet) est connu.	Pas de lien temporel possible
	Méthode d'analyse précise pour le dosage des cannabinoïdes et leurs métabolites	Méthode d'analyse non présentée ou avec une limite de quantification trop faible
Résultats	Permettent soit : <ul style="list-style-type: none"> d'obtenir une valeur pour un paramètre physiologique impliqué dans l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion du THC, du CBD ou de leurs métabolites; de lier un effet pharmacodynamique (high) à une concentration interne ou une dose; d'obtenir des valeurs biologiques pour valider un modèle PCBP. 	Article dont les résultats ne permettent pas de répondre aux critères d'inclusions ou évaluant un effet thérapeutique
Révision par les pairs	Publication révisée par les pairs; publications rapportant des études de cas.	Publication non révisée par les pairs; Résumés de conférence ou de présentation par affiche (sauf pour études de cas).

Note : Les critères indiqués au premier tri sont également validés au second tri au besoin.

En conformité avec le Cadre de référence sur la révision par les pairs des publications scientifiques de l'INSPQ, une version préfinale du rapport a été soumise à des réviseurs externes. En prenant appui sur la grille institutionnelle (Institut national de santé publique du Québec, 2020), les réviseurs ont été conviés à valider l'exactitude du contenu du rapport, la pertinence des méthodes utilisées et le caractère approprié des conclusions.

4 RÉSULTATS

4.1 Pharmacocinétique

4.1.1 Absorption

La **Cmax** représente la concentration maximale d'un produit mesurée dans le sang suivant son administration. Le temps requis pour atteindre cette concentration est identifié comme le **Tmax**. L'aire sous la courbe (**ASC**) de la courbe de concentration dans le temps représente la quantité totale d'une substance disponible pour produire un effet, et permet d'évaluer la biodisponibilité.

Fumer est la voie d'administration la plus courante du cannabis non médical (Conus et Dupont 2022). La pharmacocinétique entre le cannabis fumé et le cannabis vaporisé a été rapportée comme étant comparable (Newmeyer *et al.* 2016 b, 2017). Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) en THC ont été mesurées de 3 à 15 min après le début de l'inhalation du cannabis (Almog *et al.*, 2020; Arkell *et al.*, 2019; Ben-Ishay *et al.*, 2020; Busardo *et al.*, 2021; Hunault *et al.*, 2008; Meyer *et al.*, 2018). Des doses croissantes de THC ont entraîné une augmentation linéaire de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) (Almog *et al.*, 2020; Ben-Ishay *et al.*, 2020; Hunault *et al.*, 2008). La biodisponibilité moyenne par inhalation calculée par rapport à une administration intraveineuse (IV) allait de 30 à 55 % pour le THC (Meyer *et al.*, 2018; Naef *et al.*, 2004). Aucune étude clinique portant sur le vapotage de cannabis n'a été identifiée.

Comparée à l'inhalation, l'absorption par la voie orale est beaucoup plus lente, irrégulière et des niveaux plasmatiques (Cmax) plus faibles de THC ont été observés. Les Cmax ont été observées généralement après 40 à 240 min (Ahmed *et al.*, 2015; Cherniakov *et al.*, 2017; Karschner *et al.*, 2011; Klumpers *et al.*, 2011; Pellesi *et al.*, 2018; Perez-Acevedo *et al.*, 2021; Pichini *et al.*, 2020; Spindle *et al.*, 2020; Vandrey *et al.*, 2017).

En raison de sa nature lipophile et de sa faible solubilité aqueuse (Grotenhermen, 2003; M. A. Huestis, 2007; Zgair *et al.*, 2016), la biodisponibilité orale du THC est également variable et influencée par la formulation (Poyatos *et al.*, 2020). La biodisponibilité du THC pour la voie orale varie généralement de 3 à 9 % après la consommation d'un produit comestible, et de 10 à 20 % après la consommation d'un extrait de cannabis (Lunn *et al.*, 2019). Guy et Robson (2003) ont comparé les profils pharmacocinétiques du THC lorsqu'il est administré à des doses similaires sur différentes zones de la muqueuse buccale : sublinguale, oropharyngée (pulvérisation dans la bouche) et buccale (intérieur de la joue). Il a été alors rapporté que l'administration par voie buccale a entraîné un Tmax significativement plus tardif que la voie sublinguale. La comparaison des voies sublinguale et oropharyngée n'a montré aucune différence statistiquement significative dans les paramètres pharmacocinétiques du THC mesurés (ASC, Cmax, Tmax). L'administration par ingestion n'a également montré aucune différence significative dans les

paramètres cinétiques (ASC, C_{max}, T_{max}) comparée à ceux des trois autres voies (sublinguale, oropharyngée et buccale); cependant cette voie a semblé présenter un T_{max} précoce.

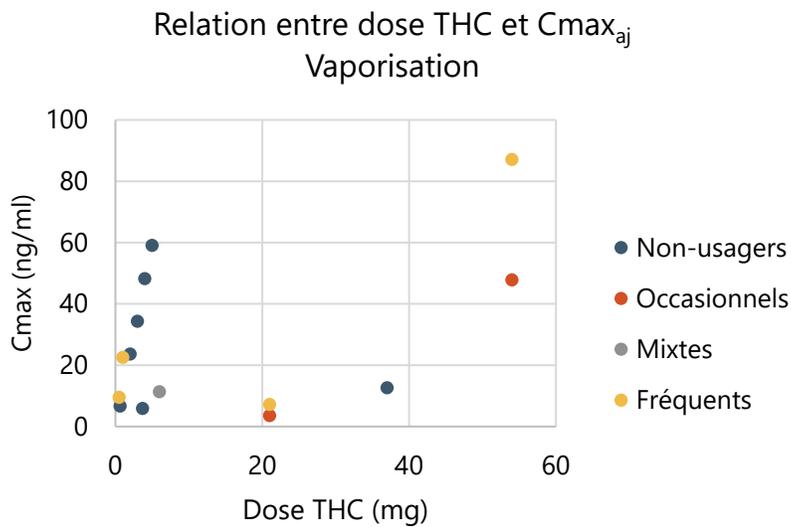


Les paramètres pharmacocinétiques de l'absorption via les muqueuses de la bouche (buccale, oropharyngée ou sublinguale) ne semblent pas se distinguer significativement de l'absorption via une administration orale.

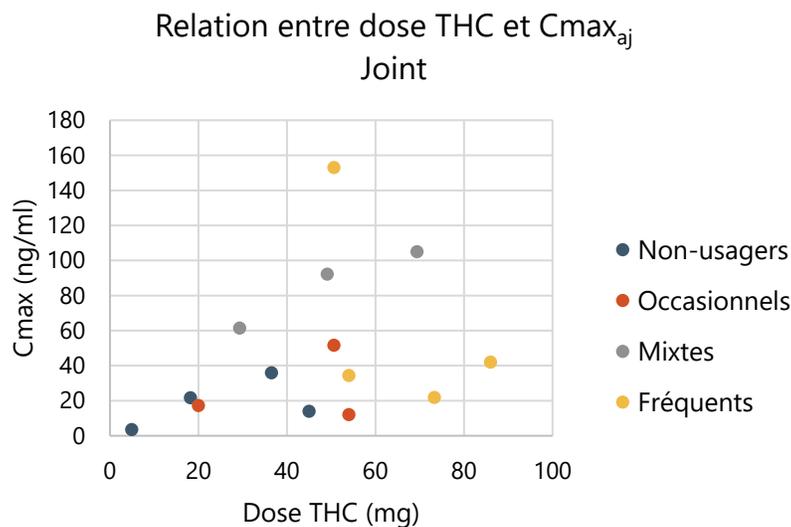
Relation doses-concentrations

Figure 4 Relation entre la dose de THC inhalée et la C_{max} mesurée

A



B



Lorsque l'ensemble des résultats (annexe 2) pour une voie d'exposition sont regroupés (figure 4), la relation dose-concentration est difficilement identifiable. Il est également difficile de tirer une conclusion sur l'impact du type d'usager pour les études portant sur la vaporisation (figure 4A). Seuls les points pour une dose supérieure à 50 mg de THC sont issus d'études avec une topographie de consommation non contrôlée. Il faut aussi considérer que les temps de collecte des échantillons sanguins varient selon les études. Lors de l'inhalation, le THC augmente rapidement dans le sang et diminue rapidement également. Il est donc possible que la véritable concentration maximale soit atteinte entre deux prises de sang, rendant les résultats plus ou moins comparables. Les quatre points bleus avec une C_{max} supérieure à 20 ng/ml et présentant une relation linéaire sont issus d'une même étude. Selon les données rapportées dans certaines des études, les dispositifs de vaporisation semblent présenter une efficacité variable pour aérosoliser le THC qui peut se présenter seul dans l'éthanol, sous forme de cannabis séché ou dans un extrait de cannabis.

Pour les études sur le cannabis fumé (figure 4B), seulement six points sur les quatorze présentés sont issus d'une étude avec une topographie de consommation contrôlée, ce qui pourrait, en partie, expliquer la dispersion des points. Quatre des points du graphique sont issus d'une exposition au THC mélangé au tabac (dont les usagers mixtes; points gris). Seules les concentrations sanguines mesurées dans une même étude tendent à présenter une relation avec la dose de THC administrée (points gris). La grande majorité des études concernent des doses fixes de THC et ne tiennent pas compte du poids de l'individu, ce qui ajoute à la variabilité des résultats. Un ensemble de facteurs méthodologiques, inter et intra-individuels compliquent la comparaison des résultats, particulièrement ceux obtenus dans le cadre d'études différentes.



- Les dispositifs pour inhalation ont des capacités d'aérosolisation variables. Il apparaît important d'explorer le rôle de ces dispositifs pour l'inhalation de produits du cannabis;
- Les études avec une topographie de consommation contrôlée devraient être prioritaires lors de la validation d'un modèle pour le THC inhalé.

Les facteurs pouvant influencer l'absorption du THC — et d'autres paramètres de la pharmacocinétique — ont été classés en deux grands groupes : les facteurs reliés aux sujets et les facteurs reliés aux produits.

4.1.1.1. Facteurs reliés aux sujets

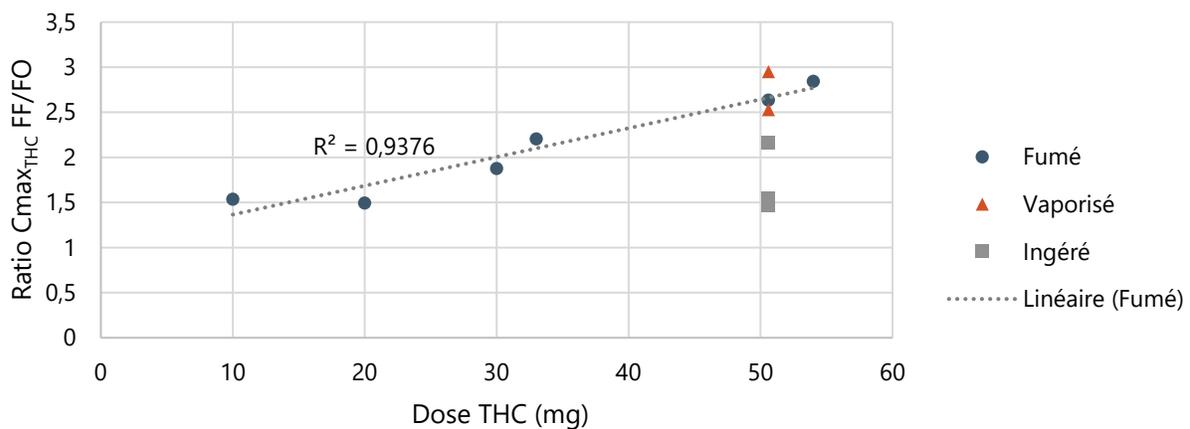
Type de consommateur

Selon les données obtenues à partir de treize études (tableau en annexe 2), les C_{max} de THC mesurées dans le sang, le sérum ou le plasma ont été plus élevées chez les fumeurs fréquents (consommant du cannabis à plus de quatre fois par semaine) que chez les fumeurs occasionnels

(consommant du cannabis à moins de trois fois par semaine) (Toennes *et al.* 2008; Fabritius *et al.* 2013; Newmeyer *et al.* 2016 b, a, 2017). L'inhalation de cannabis (fumé ou vaporisé) ou l'ingestion à des doses similaires a montré que la C_{max} pour le THC était significativement plus faible après des doses orales que pour des doses inhalées dans chaque groupe (Newmeyer *et al.* 2016 b, a, 2017; Spindle *et al.* 2019, 2020, 2021). Dans l'étude de Swortwood *et al.* (2017), cette différence (C_{max} inhalée vs C_{max} orale) n'était significative que chez les fumeurs fréquents. Les aires sous les courbes (ASC) calculées dans le sang étaient significativement plus élevées chez les fumeurs fréquents que chez les fumeurs occasionnels après ajustement des concentrations de base (Desrosiers *et al.*, 2014; Toennes *et al.*, 2008). Le temps médian de la dernière détection dans le sang (THC > 5 ng/ml) était de 3,5 h chez les fumeurs fréquents, comparativement à 1 h chez les fumeurs occasionnels (Desrosiers *et al.*, 2014).

Dans les études qui ont comparé la cinétique du THC chez des usagers occasionnels et fréquents, il apparaît que, peu importe le mode de consommation, les usagers fréquents présentent des concentrations maximales plus élevées de THC dans le sang, comparativement aux usagers occasionnels (annexe 2). Dans la figure 5 ci-dessous, on remarque également que cette différence augmente avec une dose plus importante de THC fumé, possiblement parce que les usagers occasionnels inhalent de plus en plus superficiellement en réponse à la présence croissante de THC. Les données pour l'ingestion et la vaporisation sont insuffisantes pour évaluer si cette relation existe aussi pour ces voies. Il est tout de même possible de remarquer que les données pour l'ingestion tendent à suggérer une différence moins marquée pour cette voie entre les deux types de consommateurs, ce qui appuie l'hypothèse que les usagers fréquents inhalent plus profondément que les usagers occasionnels.

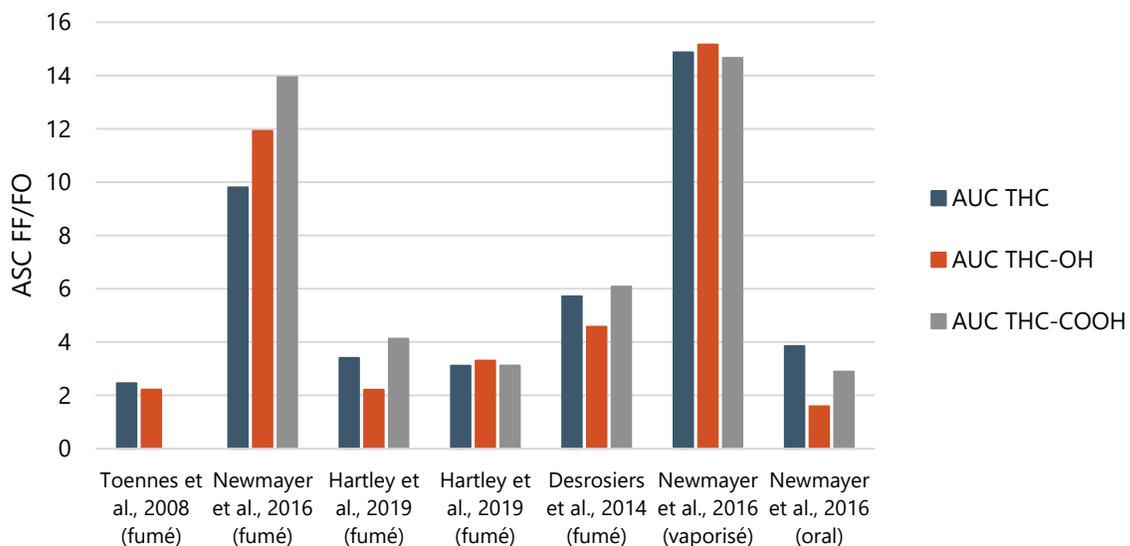
Figure 5 Impact du type de consommateur (fumeur fréquent FF ou fumeur occasionnel FO) sur la C_{max} en fonction de la dose de THC



Les ratios FF/FO pour ASC_{THC} suggèrent une biodisponibilité beaucoup plus importante pour les usagers fréquents (figure 6; annexe 2). Si des différences dans les techniques d'inhalation peuvent expliquer au moins en partie ces écarts, il est plus difficile d'expliquer les résultats observés pour la voie orale.

- La biodisponibilité du THC apparaît plus importante chez les usagers fréquents, comparativement aux usagers occasionnels. Il serait intéressant de tenter d'identifier les mécanismes biologiques pouvant expliquer ces divergences;
- Il apparaît important d'évaluer dans quelle mesure ces mécanismes peuvent contribuer aux écarts dans les C_{max} observées entre les différents types de consommateurs.

Figure 6 Biodisponibilité relative du THC et ses métabolites selon le profil de consommation de l'utilisateur



Sexe

Huit études ont examiné les différences entre les sexes dans la pharmacocinétique du THC (tableau en annexe 2). Des résultats contradictoires ont été observés dans les études sur la consommation par inhalation. Matheson *et al.* (2020) ont rapporté que les femmes ont présenté un pic de concentration de THC dans le sang plus faible que les hommes après avoir fumé du cannabis (12,5 % de THC), et ce, même en ajustant la dose estimée de THC inhalée pour chaque groupe. Les femmes exposées par vaporisation ont présenté, par contre, des C_{max} sanguines de THC significativement plus élevées par rapport aux hommes à une dose de 2 mg (Klumpers *et al.*, 2012). D'autre part, les résultats d'autres études par vaporisation (Arnell *et al.*, 2022; Sholler *et al.*, 2020) n'ont rapporté aucune différence entre les deux sexes pour les concentrations en

THC dans le sang, même en corrigeant pour l'indice de masse corporelle (IMC) (Arnell *et al.*, 2022).

En revanche, par la voie orale, les C_{max} plasmatiques ont été significativement plus élevées pour le THC chez les femmes que chez les hommes (Lunn *et al.*, 2019; Nadulski, Pragst F., *et al.*, 2005; Spindle *et al.*, 2020). Nadulski *et al.* (2005) ont observé que les T_{max} du THC ont été significativement plus courts chez les femmes par rapport aux hommes, alors qu'aucune différence n'a été observée dans les autres études (Lunn *et al.*, 2019; Spindle *et al.*, 2020).



- Pour une même dose de THC ingérée, les hommes présentent généralement des concentrations dans le sang plus faibles que les femmes. Les différences sont en revanche moins évidentes pour une dose inhalée. Il apparaît donc important d'identifier les mécanismes biologiques pouvant expliquer ces divergences en considérant les paramètres comme le poids corporel.

Âge

Chez des personnes âgées (> 70 ans) en bonne santé, le T_{max} médian a été atteint 1 à 2 heures après l'administration de Namisol®, un comprimé de THC pur (> 98 %) (Ahmed *et al.*, 2014). En revanche, Klumpers *et al.* (2011) ont rapporté un T_{max} plus court de 39 à 56 min chez de jeunes adultes après l'administration de Namisol®. L'ASC pour les personnes âgées atteintes de démence était deux fois plus élevée (Ahmed *et al.*, 2015) que chez les jeunes adultes (Klumpers *et al.*, 2011).

Dans l'étude avec les personnes âgées (> 70 ans), le THC a été pris non à jeun (Ahmed *et al.*, 2014), alors que Klumpers *et al.* (2011) ont administré du THC à de jeunes adultes à jeun, ce qui pourrait, en partie, expliquer la différence. Chez les personnes âgées, les effets pharmacodynamiques du THC étaient également plus faibles que ceux observés chez les jeunes adultes. Une explication possible de ce phénomène pourrait être les changements physiologiques liés à l'âge, tels que l'augmentation du temps de vidange gastrique, la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la surface d'absorption, ce qui peut affecter l'absorption et la biodisponibilité du THC. En outre, des altérations de la fonction intracellulaire et des niveaux d'expression des récepteurs couplés aux protéines G, classe dont font partie les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) (Bosier *et al.*, 2010), ont été observées avec le vieillissement (Roth, 1997), ce qui peut modifier la pharmacodynamique chez les personnes âgées.



- Les personnes âgées présentent des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques particuliers, comparativement aux individus plus jeunes. Les mécanismes biologiques pouvant expliquer ces divergences devraient être identifiés.

Autres (masse corporelle, génétique, alimentation, maladies)

Le **polymorphisme** génétique se traduit par différentes formes (génotypes) communes d'un gène au sein d'une population et peut avoir un impact sur l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques. Dans le cas d'un gène qui code pour une enzyme, par exemple, les polymorphismes présents peuvent moduler son rôle physiologique par un changement dans la quantité d'enzymes produites ou dans leur activité. On pourrait alors retrouver des individus qui métaboliseront rapidement une substance, par exemple, et d'autres qui la métaboliseront beaucoup plus lentement. Le ratio entre la concentration du composé initial et la concentration du métabolite formé après une certaine période peut alors varier grandement entre des individus à cause de ce polymorphisme.

Deux études ont évalué les polymorphismes génétiques pouvant moduler la pharmacocinétique du THC. Kebir *et al.* (2018) a rapporté que le polymorphisme C3435T dans le gène codant pour la glycoprotéine P (ABCB1) diminue l'expression de la protéine de transport et donc l'efflux de THC, ce qui augmente les taux sériques de THC chez les consommateurs fréquents de cannabis.

Bien que des relations aient été identifiées entre la composition corporelle et certains paramètres pharmacocinétiques (T_{max}, C_{max} et ASC) pour certains produits de cannabis comestibles (poudres solubles ou jujubes), aucune de ces caractéristiques de composition corporelle (taille, indice de masse corporelle, masse adipeuse, masse maigre, pourcentage de gras, contenu minéral osseux) n'était liée de manière cohérente aux paramètres pharmacocinétiques pour les différents produits étudiés (Ewell *et al.*, 2021).

Lunn *et al.* (2019) ont également rapporté une augmentation significative du T_{max} (3,5 fois) et de l'ASC (2 à 2,7 fois) du THC et du 11-OH-THC en ingérant les capsules de THC avec un repas riche en graisse, comparativement à un état à jeun. Stott *et al.* (2013) ont, quant à eux, constaté que le T_{max} du THC était atteint environ 2 à 2,5 heures plus tard non à jeun qu'à l'état de jeûne et que l'ASC et les C_{max} moyennes du THC et du 11-OH-THC étaient également plus élevées (1 à 3 fois) à l'état non à jeun qu'à l'état de jeûne.

Pour une meilleure compréhension de la particularité de la pharmacocinétique du cannabis chez les sujets malades, plusieurs paramètres sont à considérer, dont la présence de cancers, l'inflammation, l'altération des systèmes vasculaires, l'effet de cachexie (fonte du tissu adipeux et des muscles), le rôle du foie et des métastases du foie dans le métabolisme ou encore les caractéristiques de transport des cellules en présence d'une tumeur (Martin *et al.*, 2018). Les barrières hématoencéphaliques et autres barrières hématotissulaires sont également souvent affectées par la maladie, affectant ainsi la distribution des cannabinoïdes (Lucas *et al.*, 2018; Martin *et al.*, 2018).



- Certains génotypes et certaines maladies peuvent affecter la cinétique du THC;
- La présence d'aliments gras retarde l'absorption, mais augmente la quantité totale de THC qui finit par atteindre la circulation sanguine.

4.1.1.2. Facteurs reliés aux produits

Forme et composition

Par la voie d'inhalation, les profils de concentration plasmatique en fonction du temps chez l'homme ont été étudiés en comparant la consommation de joints et de *blunts*². À dose égale, les joints ont produit des augmentations plus importantes du THC plasmatique par rapport aux *blunts* (Cooper et Haney, 2009).

Une grande variabilité dans l'absorption du THC par la voie orale a été observée en fonction des formulations (de capsules, d'huiles et décoction, de comprimés ou de produits cuisinés). L'utilisation d'une formulation à base nanoparticulaire couplée à la pipérine (stimulant naturel de l'absorption) a été associée à une biodisponibilité plus élevée (ASC 1,5 fois) du THC par rapport aux autres formulations classiques comme le Sativex, un vaporisateur oral contenant un ratio équivalent de THC et de CBD (Cherniakov *et al.*, 2017). Une étude a rapporté que la biodisponibilité du THC par voie orale était significativement plus élevée en l'administrant dans de l'huile d'olive (ASC_{0-24h} 7,44 ng/ml·min) que sous forme de décoction³ (ASC_{0-24h} 3,34 ng/ml·min) (Pellesi *et al.*, 2018). Inversement, Pichini *et al.* (2020) ont observé des valeurs de C_{max} de THC plus élevées après l'administration de décoction que dans l'huile. Dans une autre étude, l'absorption du THC était cependant similaire pour les deux types de préparations (Perez-Acevedo *et al.*, 2021).

En administrant le THC sous une formulation médicamenteuse (Namisol ©), les C_{max} moyennes du THC ont augmenté proportionnellement aux doses (Ahmed *et al.*, 2015; Klumpers *et al.*, 2011), ce qui n'était pas le cas pour les produits cuisinés (Spindle *et al.*, 2020). Ainsi, Poyatos *et al.* (2020), en analysant la corrélation entre les doses de THC et les valeurs C_{max} dans chaque groupe de formulation, ont observé que la C_{max} du THC a augmenté proportionnellement en augmentant les doses, à l'exception des préparations avec de l'huile et des produits cuisinés.

Une étude a montré que le temps requis pour atteindre les C_{max} de THC peut être retardé en présence du CBD (administration sublinguale; Guy and Robson 2003). D'autres études ont montré que la combinaison du CBD avec le THC peut conduire à un pic de concentration plus élevé de THC plasmatique (ingestion capsule; Nadulski *et al.* 2005a, b), et d'autres encore n'ont montré aucun effet significatif du CBD sur la pharmacocinétique du THC (A. M. Freeman *et al.*,

² Cannabis enveloppé dans des feuilles de tabac.

³ Liquide obtenu en faisant bouillir dans l'eau une substance pour en extraire les principes solubles.

2019). Lors d'une exposition par inhalation, des concentrations importantes de CBD dans le cannabis pourraient rendre la fumée ou la vapeur irritante, et ainsi modifier la technique d'inhalation et la biodisponibilité, principalement chez les usagers moins fréquents (Liu *et al.*, 2019). La vaporisation de cannabis à teneur équivalente ou similaire en THC/CBD a entraîné des C_{max} plus importantes que pour le cannabis à teneur dominante en THC (Arkell *et al.*, 2019; van de Donk *et al.*, 2019).



- Les C_{max} pour le THC n'augmentent pas proportionnellement avec la dose pour les produits dans l'huile ou cuisinés. Il apparaît important d'identifier les mécanismes biologiques associés;
- L'identification des paramètres pouvant influencer les profils pharmacocinétiques du THC lorsqu'il est coadministré avec le CBD devrait être réalisée avant de considérer l'ajout du CBD dans un modèle pour le THC.

4.1.2 Distribution

Une étude effectuée sur des échantillons de tissus post-mortem a rapporté des concentrations plus importantes dans les tissus richement perfusés, dont les poumons, les reins, la rate, le cerveau et le cœur, mais également dans les muscles (Saenz *et al.*, 2017). Bien que ce type de données doive être interprété avec prudence, ces observations correspondent tout de même avec le fait qu'au moins 95 % du THC est lié aux protéines plasmatiques (Dinis-Oliveira, 2016; Gouille *et al.*, 2008). De plus, il est documenté que le THC est une substance avec beaucoup d'affinité pour le tissu adipeux, où il se distribue rapidement pour ensuite être relargué lentement lorsque les concentrations sanguines diminuent (M. A. Huestis, 2007). Le THC peut également traverser le placenta pour atteindre le fœtus (M. Huestis, 2005).



- Le THC est majoritairement distribué dans les graisses et peut se retrouver dans le lait maternel. Seul 1% de la dose absorbée se rend au cerveau;
- La forte liaison du THC aux protéines plasmatiques doit être prise en compte.

4.1.3 Métabolisme

Le THC est principalement métabolisé dans le foie en 11-OH-THC et en THC-COOH (Patilea-Vrana *et al.* 2019). L'enzyme la plus importante impliquée dans le métabolisme du THC est le cytochrome P450 (CYP 450), plus spécifiquement les isoenzymes CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4. Le tableau 3 présente la fraction du THC et du 11-OH-THC métabolisée par chacune de ces enzymes. Le métabolisme du THC peut également se produire dans d'autres tissus exprimant le CYP450, comme le cerveau et l'intestin grêle (Huestis 2007; Lucas *et al.* 2018).

Tableau 3 Enzymes impliquées dans le métabolisme du THC

Enzymes	THC→		→11-OH-THC		11-OH-THC→	
	HLM ^a	IVM ^b	HLM	IVM	HLM	IVM
CYP2C9	0,82 ± 0,08	0,91	0,99 ± 0,1	1	0,09 ± 0,05	0,15
CYP2D6	0,17 ± 0,15	0,09	0,24 ± 0,22	0	Faible	0
CYP2C19	Faible	N/A	0,07 ± 0,18	N/A	Faible	N/A
CYP3A	Faible	0	Faible	0	0,2 ± 0,08	0,18
UGT2B7	Faible	0	N/A	0	0,45 ± 2,78	0,67
UGT1A9	Faible	0	N/A	0	0,22 ± 2,65	

Fraction métabolisée. HLM : *human liver microsomes*; IVM : *in vitro modeling*.

^a Patilea-Vrana *et al.*, 2019.

^b Patilea-Vrana et Unadkat, 2019.

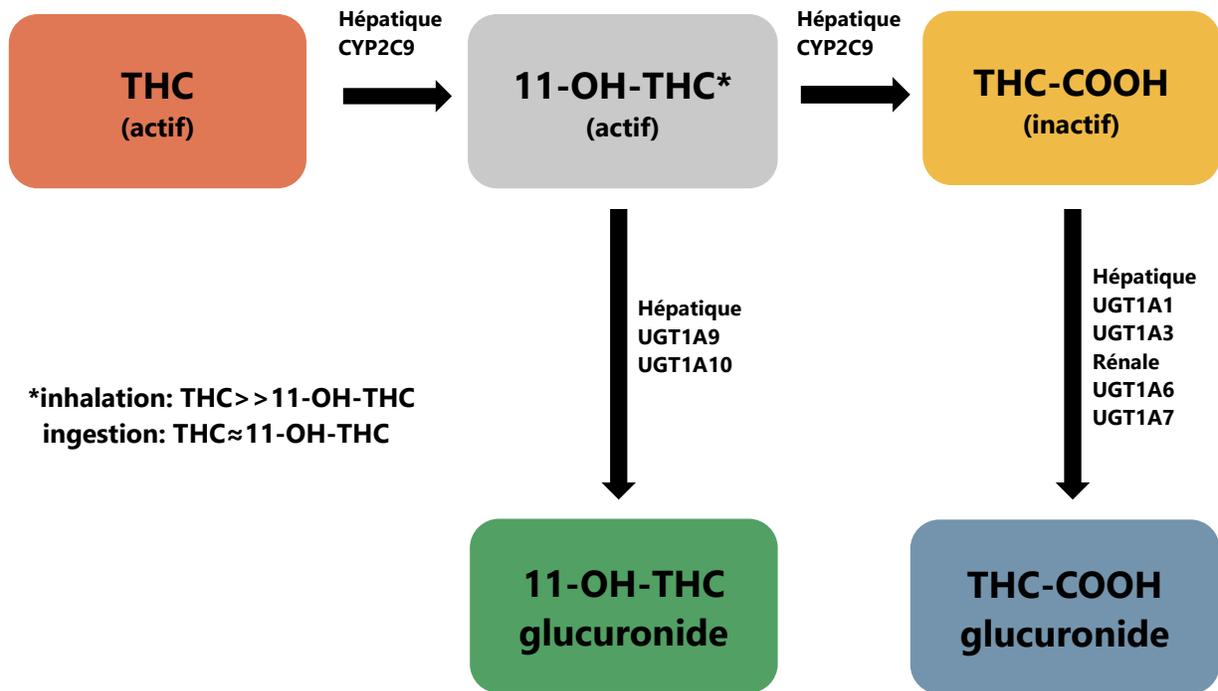
Le THC est converti en son principal métabolite actif, le 11-OH-THC, par hydroxylation par le cytochrome CYP 2C9. L'étude de Alvarez *et al.* (2021) a évalué le rôle du métabolisme sur les variations de concentrations sanguines du THC et ses métabolites en effectuant une analyse des génotypes de l'enzyme principale (CYP2C9) impliquée dans le métabolisme du THC et du 11-OH-THC. Aucune association n'a été observée, mais il est important de noter que leur échantillon était très petit. Dans leur étude, Wolowich *et al.* (2019) ont cependant noté une diminution statistiquement significative du métabolisme avec le génotype CYP2C9*3, comparativement au génotype CYP2C9*2. Une autre étude a étudié la variation pharmacocinétique du THC administré par voie orale associée aux polymorphismes génétiques de CYP2C9 (Sachse-Seeboth *et al.*, 2009). Les concentrations plasmatiques maximales de THC étaient comprises entre 0,52 et 10,1 ng/ml, et différaient significativement entre les génotypes CYP2C9*1 et CYP2C9*3. Ce dernier se traduit par un métabolisme plus lent, et donc des concentrations sanguines de THC plus élevées. Il touche environ 6 % de la population (Alvarez *et al.*, 2021).

Par inhalation, des études ont observé que la concentration dans le sang en 11-OH-THC est toujours plus faible que celle du THC (tableau en annexe 2). Toennes *et al.* (2008) ont rapporté que le ratio dans le sang de THC/11-OH-THC après inhalation se situait entre 1 et 2,5 dans les

premières minutes et pouvait atteindre 5,2 durant les 8 h suivantes. Ce ratio dépasse 10 dans plusieurs études (Kauert *et al.* 2007; Hunault *et al.* 2008; Marsot *et al.* 2016; Newmeyer *et al.* 2016 b; Matheson *et al.* 2020). En revanche, par ingestion, la concentration en 11-OH-THC est généralement plus élevée (Klumpers *et al.*, 2011; Nadulski, Pragst F., *et al.*, 2005; Nadulski, Sporkert F., *et al.*, 2005) ou approximativement égale à celle du THC (Karschner *et al.*, 2011; Vandrey *et al.*, 2017). Lorsqu'ingéré, le THC est acheminé au foie avant d'atteindre la circulation sanguine systémique, contrairement à lorsqu'il est administré par inhalation. Par conséquent, le THC subit un effet de premier passage hépatique, ce qui réduit la concentration du produit mère, le THC, et augmente la proportion de métabolites formés. Selon Grotenhermen (2003), le THC est presque entièrement absorbé par la voie orale (90 à 95 %), mais sa biodisponibilité est grandement réduite en comparaison à l'inhalation par cet effet de premier passage (4 à 20 %).

Le métabolite actif 11-OH-THC est ensuite oxydé en un métabolite inactif, le THC-COOH. Celui-ci est présent en plus grande quantité dans le sang, comparativement au THC et au 11-OH-THC pour la voie orale (Nadulski, Pragst F., *et al.*, 2005; Nadulski, Sporkert F., *et al.*, 2005; Vandrey *et al.*, 2017). La concentration maximale de 11-OH-THC après l'inhalation a été mesurée, variant de 6 min à 24 min alors qu'elle varie de 12 min à 11 h après l'ingestion. Pour le THC-COOH, le Tmax est de 15 min à 24 min pour l'inhalation et de 30 min à 5 h pour l'ingestion. Le THC et ses métabolites, particulièrement le THC-COOH, subissent une réaction de glucuronidation (UGT, tableau 3; figure 7) pour être excrétés dans l'urine et dans les selles. Lorsque le THC est inhalé par vaporisation avec le CBD dans un ratio égal, la Cmax de 11-OH-THC était légèrement plus élevée et la Cmax de THC-COOH marginalement plus basse, bien que ces différences ne soient pas significatives (Arkell *et al.*, 2020; Roser *et al.* 2009) rapportent des niveaux significativement plus élevés de 11-OH-THC et de THC-COOH chez les femmes, par rapport aux hommes, après l'administration par voie orale du THC avec CBD, mais pas après l'administration du THC seul. Les concentrations sanguines de ces métabolites étaient significativement plus élevées chez les fumeurs fréquents que chez les fumeurs occasionnels (Fabritius *et al.* 2013; Desrosiers *et al.* 2014; Hartman *et al.* 2015; Newmeyer *et al.* 2016 b, 2017; Hartley *et al.* 2019).

Figure 7 Schéma simplifié des principales voies métaboliques du THC



Les données sur le métabolisme sont suffisantes pour inclure le 11-OH-THC dans un éventuel modèle pharmacocinétique.

4.1.4 Excrétion

Le temps de demi-vie ($T_{1/2}$) représente la durée nécessaire pour réduire de moitié la concentration d'une substance dans le sang (demi-vie plasmatique), dans un organe (demi-vie tissulaire) ou dans l'organisme entier (demi-vie biologique).

Newmeyer *et al.* (2016 b) ont observé des niveaux de THC dans le sang après 72 h chez les fumeurs fréquents après qu'ils aient fumé, vaporisé et ingéré du cannabis, alors que le THC n'est plus détectable en moyenne après 2,5 h jusqu'à 12 h chez les fumeurs occasionnels.

Le métabolite 11-OH-THC n'est plus détectable après 10 à 30 h chez les fumeurs fréquents et après 1 à 11 h chez les fumeurs occasionnels. En revanche, le métabolite THC-COOH prend beaucoup plus de temps à être éliminé dans le sang; il est encore détectable dans la majorité des échantillons après 72 h (dernier temps de collecte) chez les fumeurs fréquents et après 54 h (dernier temps de collecte) chez les fumeurs occasionnels.

Les concentrations plasmatiques de THC diminuent plus rapidement que ses métabolites (Guy et Robson 2004; Fabritius *et al.* 2013). Les demi-vies plasmatiques approximatives ($T_{1/2}$) du THC étaient de 7 min après l'inhalation et 22 min après l'administration intraveineuse, respectivement (Lucas *et al.*, 2018; Meyer *et al.*, 2018). Le THC a une $T_{1/2}$ plasmatique courte, car il diffuse rapidement dans les tissus lipidiques, ce qui fait en sorte que la $T_{1/2}$ biologique est prolongée. Ainsi, la $T_{1/2}$ d'élimination tissulaire du THC est de 24 h jusqu'à 7 jours, et l'élimination complète d'une dose unique peut prendre jusqu'à 30 jours (Jones et Vlachou 2020).

Par la voie orale et par inhalation (fumé), environ 20-35 % du THC (métabolites et formes conjuguées) est excrété par l'urine et 65-80 % dans les selles (Grotenhermen 2003; Huestis 2007). Dans l'urine, le THC et le THC-glucuronide sont faiblement excrétés et sont souvent non détectés, même chez les consommateurs fréquents de cannabis. Les principaux métabolites fréquemment retrouvés dans l'urine sont le THC-COOH et le THCCOO-glucuronide. Le 11-OH-THC est, par contre, principalement excrété dans les selles et n'est présent dans l'urine que sous forme conjuguée au glucuronide à de faibles concentrations (Perez-Acevedo *et al.*, 2021). D'après Fabritius *et al.* (2012), l'excrétion biliaire est la voie d'élimination importante pour les conjugués de cannabinoïdes. Des concentrations élevées de THC-COOH-glucuronide ont, en effet, été trouvées dans les échantillons de bile (139-21 275 ng/ml), et des niveaux relativement élevés de THC-COOH (7,7-1548 ng/ml) et de THC-glucuronide (38-1366 ng/ml) ont également été mesurés. De faibles concentrations de THC ont également été détectées dans le lait maternel (Baker *et al.*, 2018).



L'excrétion biliaire est une voie d'élimination importante des formes conjuguées au glucuronide. Il serait donc important de l'inclure dans un modèle pour le THC et ses métabolites.

4.2 Pharmacodynamique

Les effets subjectifs, qui sont en grande partie attribuables au THC, peuvent être très divers et consistent principalement en une sensation d'euphorie, des changements de perception, un sentiment de relaxation et parfois des réactions dysphoriques. Le principal effet a été identifié comme étant la sensation du « *high* », un effet primaire sur le système nerveux central (SNC) qui est décrit comme un sentiment d'ivresse, avec une diminution de l'anxiété, de la vigilance, de la dépression et de la tension, et une augmentation de la sociabilité (Ashton, 2001).

Le THC provoque ses effets pharmacologiques en se liant aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, qui sont des récepteurs couplés aux protéines G. Les récepteurs CB1 se retrouvent principalement dans le cerveau, tandis que les récepteurs CB2 sont principalement présents dans la rate et les cellules hématopoïétiques (M. A. Huestis, 2007).

Par la voie d'inhalation, les effets apparaissent généralement dans les 10 premières minutes, atteignent un sommet dans la première heure et durent de 3 à 8 h (Almog *et al.*, 2020; Spindle *et al.*, 2018, 2019). Hunault *et al.* (2008) ont observé que la sensation d'euphorie (*high*) augmente significativement avec une dose de THC en fumant des joints. Le cannabis vaporisé a entraîné des effets subjectifs qualitativement plus forts par rapport au cannabis fumé à des doses égales (Spindle *et al.*, 2018). Le niveau du *high* a été plus élevé en fumant un joint, comparativement aux *blunts* (Cooper et Haney, 2009). Aucune différence pour l'effet d'euphorie entre les hommes et les femmes n'a été observée (Cooper et Haney, 2014). Cependant, dans l'étude de Matheson *et al.* (2020), les femmes ont ressenti les mêmes effets aigus du cannabis fumé que les hommes, mais à une dose observée plus faible. Les fumeurs occasionnels ont également obtenu des scores significativement plus élevés que les fumeurs fréquents pour l'effet de *high* à dose égale (Desrosiers *et al.*, 2015; Ponto *et al.*, 2004). Des études ont rapporté que les concentrations de THC dans le sang étaient positivement corrélées aux effets du *high* (Abrams *et al.*, 2007; Hunault *et al.*, 2008; Ménétreay *et al.*, 2005; Spindle *et al.*, 2018; van Hell *et al.*, 2011). En revanche, dans d'autres études, les évaluations subjectives du *high* n'ont pas été corrélées de manière significative avec les niveaux de THC (O'Leary *et al.*, 2002; Ramesh *et al.*, 2013).

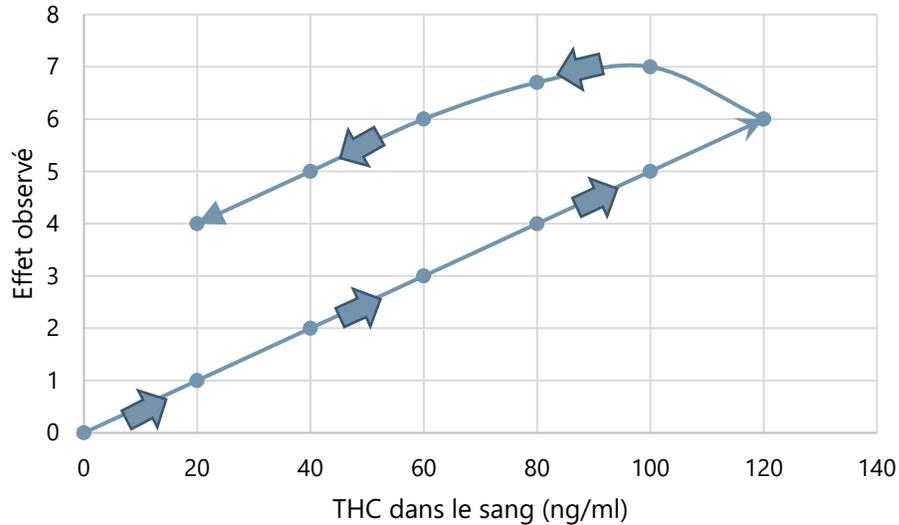
Les effets psychotropes se produisent plus rapidement en fumant un joint qu'en ingérant du THC (Perez-Acevedo *et al.*, 2021). Les effets psychotropes sont plus légers en administrant le THC par inhalation que par la voie intraveineuse (Naef *et al.*, 2004).

Par la voie orale, les effets psychoactifs sont apparus après 30 à 60 minutes et culminent de 1-3 h après l'ingestion et durent de 6 à 8 h (Ménétreay *et al.*, 2005; Schlienz *et al.*, 2020; Vandrey *et al.*, 2017). Une corrélation modérée à forte avec les effets subjectifs et les concentrations dans le sang de THC, 11-OH-THC et THC-COOH ont été observées (Schlienz *et al.*, 2020; Vandrey *et al.*, 2017).

Une absence de relation directe entre la concentration plasmatique de THC et les effets psychoactifs a été cependant rapportée, particulièrement chez les nouveaux consommateurs, que ce soit par inhalation ou par ingestion. Les effets persistent souvent plusieurs heures après le retour à la normale des concentrations systémiques de THC après l'inhalation (Spindle *et al.*, 2018, 2019; Strougo *et al.*, 2008). Zuurman *et al.* (2008) ont également rapporté une accumulation des effets étant donné que l'effet de la dose précédente ne s'est pas estompé avant l'administration de la dose suivante. Chez certains sujets après l'administration intraveineuse ou par inhalation (fumé et vaporisation), une hystérésis (figure 8; données fictives) dans le sens antihoraire dans la relation dose-réponse a été observée, ce qui se traduit par une non-concordance entre les concentrations sanguines de THC et l'ampleur de l'effet subjectif (Schwope *et al.*, 2012; Singla et Block, 2022).

Figure 8

L'hystérésis : dans un premier temps, l'effet augmente en fonction de la concentration de THC dans le sang, mais ces effets peuvent continuer d'augmenter ou diminuer selon une relation différente avec les concentrations sanguines de THC lorsque celles-ci redescendent. Données fictives.



- Les usagers fréquents tolèrent davantage les effets du THC et les ressentent moins pour une dose donnée, comparés aux usagers occasionnels;
- L'intensité de l'euphorie ressentie est similaire chez les hommes et les femmes, même lorsque la dose consommée est estimée être plus faible chez les femmes;
- Les mécanismes biologiques pouvant expliquer ces divergences devraient être identifiés. Il serait important d'évaluer dans quelle mesure ces mécanismes peuvent contribuer aux écarts observés entre les groupes;
- Les différences dans le métabolisme et dans la distribution du THC et du 11-OH-THC affectent la quantité relative de ces composés psychoactifs se retrouvant dans le cerveau dans le temps. Ces facteurs influencent les délais dans la survenue des effets et leur intensité. Il apparaît donc important de prendre en compte ce décalage entre les concentrations sanguines de THC et l'apparition de l'effet euphorique lors de l'ajout de la composante pharmacodynamique à un modèle pour le THC.

4.3 Modèles PCBP pour le THC

Quatorze articles présentant un modèle pharmacocinétique pour le THC chez l'humain ont été retenus (tableau 4). Un des modèles PCBP se base sur un modèle PCBP animal validé par des données de concentrations dans plusieurs organes (Methaneethorn *et al.*, 2020). La majorité des modèles (10/14, 71 %) sont compartimentaux, et se définissent par un compartiment central et un ou deux compartiments d'équilibration du composé d'intérêt. Quatre de ces modèles incluent minimalement la cinétique du métabolite 11-OH-THC. Quatre des modèles compartimentaux et un seul des modèles PCBP incluent une composante pharmacodynamique. De ces modèles, seulement deux intègrent des données pour le 11-OH-THC, et un seul de ces deux modèles implique un rôle de ce métabolite pour l'effet pharmacodynamique.

La plupart des modèles permettent de simuler l'exposition par inhalation (10/12), alors que quatre modèles intègrent la voie IV, et seulement trois incluent la voie orale. Seuls un modèle compartimental et un modèle PCBP intègrent les trois voies. Cinq des études relèvent l'influence du type de consommateur (fréquent ou occasionnel) sur la biodisponibilité du THC lorsqu'il est inhalé. Une de ces études a également relevé et intégré à leur modèle une diminution de la biodisponibilité avec une dose plus importante de THC (10 c. 30 mg de THC) (Alvarez *et al.*, 2021). Un seul modèle permet de tenir compte de la présence de CBD et de son effet négatif sur la biodisponibilité du THC (Liu *et al.*, 2019).

Le modèle de Zhao *et al.* (2021) a la particularité de permettre de simuler la dynamique des particules inhalées lorsqu'un usager fume du cannabis, ce qui permet d'inclure certains paramètres dans la modélisation, comme le débit, la durée et le temps de rétention d'une bouffée (*puff*). Puisque le modèle segmente également différentes zones de déposition des particules, il pourrait permettre de tenir compte de la dynamique des particules en fonction du produit et du mode d'inhalation utilisé, dans la mesure où des données existent.

Tableau 4 Caractéristiques principales des modèles pharmacocinétiques répertoriés pour le THC chez l'humain

Auteur, année	Type modèle			Voie d'exposition			Composé(s) inclus			Facteurs considérés par le modèle				
	Comp	PCBP	PD	Inh.	IV	oral	THC	11-OH-THC	THC-CO OH	Exp.	dose	CBD	sexe	Topo
Alvarez <i>et al.</i> 2021	✓			✓			✓	✓	✓	✓	✓			
Awasthi <i>et al.</i> 2018	✓		✓		✓		✓	✓						
Guan <i>et al.</i> 2016	✓		✓	✓			✓							
Heuberger <i>et al.</i> 2015	✓			✓	✓	✓	✓			✓				
Liu <i>et al.</i> 2019	✓			✓	✓		✓			✓		✓		
Marsot <i>et al.</i> 2017	✓			✓			✓							
Methaneethorn <i>et al.</i> 2020		✓		✓	✓	✓	✓							
Patilea-Vrana and Unadkat 2021		✓		✓			✓	✓		✓				
Sempio <i>et al.</i> 2020	✓			✓			✓	✓	✓					
Singla and Block 2022	✓		✓	✓			✓			✓	✓			
Strougo <i>et al.</i> 2008	✓		✓	✓			✓							
Wolowich <i>et al.</i> 2019		✓			✓	✓	✓							
Zhao <i>et al.</i> 2021	✓			✓			✓							✓
Zhu <i>et al.</i> 2021		✓	✓	✓		✓	✓				✓		✓	

Comp :compartmental; PCBP : modèle pharmacocinétique à base physiologique; PD : pharmacodynamique; Inh : inhalation; IV : intraveineuse; Exp : expérience utilisateur; Topo : topographie de consommation.

5 DISCUSSION

Il est observé, à travers les différentes publications étudiées, que plusieurs facteurs contribuent à moduler les valeurs des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du THC.

Le tableau 5 résume les valeurs moyennes rapportées pour différents paramètres.

Tableau 5 Intervalles des valeurs moyennes rapportées pour différents paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour le THC

	IV	Inhalation (fumé)	Inhalation (vaporisation)	Orale
Biodisponibilité	100 %	30-55 %	10 -30 %	4-12* %
Tmax (Cmax_{THC})	0-5 min	3-15 min	2-10 min	40-240 min
Délai apparition effets psychoactifs	0-10 min	1-10 min	1-10 min	10 min-2 h
Tmax (effets)	40-60 min	5-30 min	10-30 min	60-180 min
Durée effets	6-8 h	2-5 h	2-5 h	4-12 h

* Effet important du métabolisme de premier passage et formation d'un métabolite actif qui contribue aux effets psychoactifs. La biodisponibilité du THC n'est donc pas garante de l'intensité des effets ressentis.

Il est important de comprendre l'influence des facteurs liés aux produits et aux individus, puisque leur inclusion dans un modèle pharmacocinétique permettra des estimations plus précises. Au-delà de la voie d'exposition, trois facteurs sont majoritairement identifiés comme ayant un impact sur la pharmacocinétique et la réponse pharmacodynamique du THC : le type de consommateur, le sexe et la méthode de consommation.

L'influence du type de consommateur

Le type de consommateur est probablement le facteur ayant l'impact le plus important sur la cinétique du THC. En comparant les ratios $ASC_{11-OH-THC}/ASC_{THC}$ et $ASC_{THC-COOH}/ASC_{THC}$ entre les usagers fréquents et occasionnels (Newmeyer *et al.* 2016 b; figure 4), il est envisageable que le métabolisme du THC soit plus rapide pour les usagers occasionnels. Certains composés contenus dans le cannabis, comme le CBD, sont réputés pouvoir inhiber les enzymes impliquées dans le métabolisme du THC (Nadulski, Pragst F., *et al.*, 2005). L'exposition fréquente à ces composés chez les utilisateurs fréquents pourrait donc entraîner une baisse du métabolisme du THC. De plus, l'accumulation de THC dans les tissus adipeux chez les usagers fréquents peut se traduire par un relargage des quantités accumulées et également freiner le stockage du THC. Il en résulte alors des concentrations sanguines plus importantes chez ce type de consommateur que chez ceux plus occasionnels ou les non-usagers. Les taux de glycoprotéine P moins abondants rapportés chez les usagers fréquents entraîneraient des effets dans le même sens. Ces concentrations plus importantes ne se traduisent cependant pas par des effets plus intenses,

puisque les récepteurs impliqués dans le cerveau deviennent moins disponibles chez les usagers fréquents (Marchand et Levasseur, 2022).

Certains des modèles ont pris en compte le type de consommateur en ajustant la biodisponibilité. Cette différence entre les usagers fréquents et moins fréquents s'expliquerait principalement par des différences dans la topographie de consommation, les usagers réguliers étant plus tolérants aux effets irritants de la fumée ou de la vapeur (Liu *et al.*, 2019; Patilea-Vrana et Unadkat, 2021), plutôt que par des différences majeures dans le métabolisme ou l'élimination. La portion absorption du modèle de Zhao *et al.* (2021) pourrait permettre d'intégrer les différences dans les techniques d'inhalation suspectées entre les usagers fréquents et occasionnels.



- Une consommation fréquente favorise une accumulation du THC dans les tissus adipeux. Elle pourrait également induire une diminution du métabolisme du THC chez les usagers fréquents. Un modèle PCBP pour le THC pourrait permettre de tester ces hypothèses pour expliquer les différences entre les types de consommateurs, en déterminant dans quelle mesure un changement dans certains paramètres (p. ex. le pourcentage de tissu adipeux ou le métabolisme) affecte les concentrations sanguines de THC;
- La topographie de consommation peut varier selon le type de consommateur. Des composantes du modèle de Zhao *et al.* (2022) pour le THC pourraient être utilisées pour tenir compte de la technique d'inhalation de l'utilisateur et l'impact sur l'absorption pulmonaire.

L'influence du sexe

Les résultats variables des études portant sur l'inhalation de THC (vaporisé ou fumé) ne permettent pas d'établir s'il existe une différence dans la cinétique du THC entre les hommes et les femmes. Les études impliquant la consommation orale de THC, cependant, relèvent généralement (trois études sur quatre) une $C_{max_{THC}}$ dans le sang plus importante pour les femmes. Sur le plan du métabolisme, aucune différence n'est rapportée de manière soutenue pour expliquer les différences entre les sexes. Cependant, il est fréquemment suggéré que les hommes expriment davantage la Glycoprotéine P, une composante responsable de l'efflux de plusieurs drogues et médicaments. Une plus faible quantité de cette protéine peut donc se traduire par une plus grande biodisponibilité et une accumulation dans des organes, comme le cerveau (Bebawy et Chetty 2008). Le modèle de Methaneethorn *et al.* (2020) permet d'estimer la quantité de THC dans le cerveau et s'appuie sur un modèle PCBP développé initialement chez l'animal. Bien que ces données (concentrations au cerveau) n'aient été validées expérimentalement que chez l'animal, les simulations de ce modèle constituent néanmoins la meilleure estimation disponible.

Les femmes sont aussi parfois rapportées comme ayant des effets subjectifs plus intenses (même après correction de la dose pour le poids) (Bassir Nia *et al.*, 2022), et des effets cognitifs et cardiaques moindres que les hommes. Les données mécanistiques sont encore insuffisantes pour expliquer ces contrastes en termes de distribution dans les différentes parties du cerveau, et la liaison du THC et ses métabolites aux différents récepteurs. Il est cependant possible que le 11-OH-THC joue un rôle important dans la survenue des effets subjectifs. La concentration de 11-OH-THC a été rapporté comme étant plus élevée dans le cerveau des femmes (Craft *et al.*, 2019). Le 11-OH-THC a été rapporté comme étant deux fois plus puissant que le THC (Lemberger *et al.*, 1973). Cette hypothèse n'a pas affecté l'estimation des paramètres dans le modèle d'Awasthi *et al.* (2018) par rapport à une hypothèse d'équivalence. De plus, peu importe l'efficacité relative assumée, le modèle permet d'observer une accumulation au cerveau beaucoup plus rapide pour le 11-OH-THC que pour le THC, avec une constante d'équilibration entre le plasma et le site de l'effet trois à quatre fois plus élevée, ce qui est aussi observé dans les études chez le rat (Hložek *et al.*, 2017).

De plus, chez les non-usagers, une plus grande disponibilité des récepteurs CB1 a été rapportée dans le cerveau des femmes, comparativement aux hommes. Un mécanisme hormono-dépendant pourrait aussi être mis en cause pour expliquer une partie des différences entre les sexes (Zamarripa *et al.*, 2022), mais les données sont encore insuffisantes (Pabon et de Wit 2022).



- Il est possible qu'une expression plus importante de la glycoprotéine P chez les hommes et une plus grande disponibilité des récepteurs CB1 dans le cerveau des femmes puissent expliquer, au moins partiellement, les différences dans la cinétique et l'intensité de l'effet d'euphorie entre les sexes. Un modèle PCBP pour le THC pourrait permettre de tester ces hypothèses;
- Un mécanisme hormono-dépendant serait, en partie, à l'origine des différences entre les sexes. Les données disponibles ne permettent cependant pas de tester cette hypothèse.

Il est estimé qu'environ 1 % de la dose de THC administrée par intraveineuse se trouve dans le cerveau au moment du pic de l'effet subjectif (Grotenhermen, 2003). Les données sur les concentrations du THC et ses métabolites dans le cerveau chez l'humain sont très limitées. Il n'est pas évident de savoir si les résultats chez les rats s'appliquent à l'humain, mais certaines études rapportent des résultats intéressants qui nécessitent d'être examinés. Chez les rats, il a été observé que la voie orale se traduit par un ratio de THC entre le sang et le cerveau très différent de celui observé suivant l'inhalation de THC vaporisé. De plus, la présence de CBD n'a pas influencé les concentrations de THC sanguines et dans le cerveau pour l'inhalation, mais a augmenté les concentrations de THC et de 11-OH-THC dans le cerveau suivant l'ingestion, alors

que les concentrations sanguines sont demeurées similaires à celles obtenues pour le THC seul (Hložek *et al.*, 2017). Si ces observations étaient également applicables à l'humain, la présence de CBD dans les produits de cannabis ingérés deviendrait particulièrement importante au regard des effets psychoactifs potentiels.

	<ul style="list-style-type: none"> • Les mécanismes possiblement impliqués dans l'interaction du THC avec le CBD devraient être davantage explorés avant de pouvoir considérer l'inclure dans un modèle PCBP pour le THC. • Puisque les ratios de THC et de 11-OH-THC dans le cerveau pourraient varier selon la voie d'administration et que le 11-OH-THC participe à l'effet d'euphorie, il est pertinent de l'inclure dans un modèle PCBP pour le THC.
---	---

Tableau 6 Ratios concentrations cerveau/sérum rapportés chez le rat dans Hložek *et al.* (2017)

Voie d'administration \ Composés	CBD	CBD+THC	THC
Pulmonaire (20 mg vaporisé/4 rats; inhalation 5 min)	CBD : 0,32	CBD : 0,23 THC : 0,39 11-OH-THC : 2,43	THC : 0,43 11-OH-THC : 2,75
Orale (10 mg/kg)	CBD : 0,85	CBD : 1,5 THC : 2,22 11-OH-THC : 6,37	THC : 1,89 11-OH-THC : 6,74

L'influence de la méthode de consommation

La biodisponibilité du THC fumé est variable et influencée par la technique (durée de la bouffée et respiration, profondeur de l'inhalation) et le type de consommateur (Kauert *et al.*, 2007). La grande variabilité interindividuelle de la C_{max} et de l'ASC du THC pourrait être aussi liée aux différences d'absorption, de distribution et de métabolisme (Hunault *et al.*, 2008; Kauert *et al.*, 2007). Également, tous les modes d'inhalation n'ont pas la même efficacité pour aérosoliser le THC contenu dans les produits inhalables de cannabis. Bien que cet aspect n'ait pas été inclus initialement dans la recherche, un survol rapide de la littérature a permis de documenter l'efficacité de certaines pratiques d'inhalation pour rendre disponible le THC contenu dans le produit consommé (tableau 7). L'ajout d'huile de haschich au butane à un liquide de vapotage conventionnel semble se traduire par une plus faible quantité disponible aux poumons, alors que le vapotage d'extrait de cannabis pourrait être la méthode qui génère une plus grande quantité disponible. Il manque cependant d'études sur le sujet. Dans le cas de la vaporisation, il est important de préciser que les valeurs rapportées sont pour un nombre fixe de bouffées. Pour une quantité fixe de cannabis insérée dans le vaporisateur, l'efficacité de l'extraction du THC diminue avec chaque bouffée. Cependant, le pourcentage total extrait atteint presque

100 % de la dose disponible avec les bouffées supplémentaires, contrairement à la consommation d'un joint pour lequel une importante proportion est perdue par la combustion, la fumée secondaire et la rétention au niveau du filtre, le cas échéant. La présence de tabac peut augmenter l'efficacité de l'aérosolisation du THC (Van der Kooy *et al.*, 2008). Cet effet semble aussi corroboré par les résultats de la figure 2B (points gris).

Tableau 7 Efficacité de différentes méthodes de consommation du cannabis par inhalation pour aérosoliser le THC.

Modes	Proportion THC extrait*	Précisions	Référence
Joint	18-34 %	Différentes proportions de tabac; joint complet	Van der Kooy <i>et al.</i> 2009
	7,2-28 %	Joint complet	Sheehan <i>et al.</i> 2019
	28 %	Joint complet	Van der Kooy <i>et al.</i> 2008
	26,7 %	1 g de cannabis	Hädener <i>et al.</i> 2019
Vapoteuse	8,40 %	Bouffées de 3 s; BHO dans e-liquide	Varlet <i>et al.</i> 2016
	85 %	Mentionnée dans l'article sans référence	Meehan-Atrash <i>et al.</i> 2019
Vaporisateur	16-39 %	Extraction par bouffée (5 s); 150 mg	Carrara <i>et al.</i> 2020
	54,6-82,7 %	50 mg; volume collecté variable	Lanz <i>et al.</i> 2016
	40-50 %	Ballon de 8L (40 % pour 500 mg et 52 % pour 100 mg de cannabis)	Van der Kooy <i>et al.</i> 2008
Dabbing	76%	<i>Butane hash oil</i> ; 160-230 mg; 5 s	Hädener <i>et al.</i> 2019

* Pourcentage du THC contenu dans le produit qui devient disponible dans l'aérosol pour l'inhalation.



- Les différents modes d'inhalation connus n'ont pas tous la même efficacité pour aérosoliser le THC. Les pourcentages d'aérosolisation rapportés pour les différents modes peuvent être employés dans un modèle pour prédire la fraction de THC dans un produit réellement disponible pour les poumons;
- Les études sont manquantes pour évaluer l'efficacité réelle des vapoteuses à aérosoliser le THC contenu dans des produits disponibles sur le marché canadien du cannabis.

Modèles disponibles

Aucun des modèles rapportés ne peut, à lui seul, permettre d'extrapoler une dose de cannabis fumé à une dose comparable ingérée dans un produit du cannabis comestible sur la base de l'effet psychoactif. En combinant les caractéristiques de certains des modèles présentés, il est envisageable de produire un modèle PCBP permettant d'associer une dose à un effet, et d'extrapoler cette relation entre différentes voies d'exposition et entre différents usagers. La grande quantité d'études expérimentales permet d'obtenir une quantité importante de données qui serviront à développer et à valider un tel modèle. Puisque les études de distribution du THC chez l'humain sont limitées, le modèle préliminaire développé ne pourra être validé que sur la base de certains paramètres, principalement les concentrations sanguines du THC et de ses métabolites. Il pourra toutefois permettre d'explorer la validité de certaines des hypothèses soulevées dans le présent document et pouvant expliquer les variations dans la cinétique du THC entre les individus, et d'un produit à l'autre.

Les données sur les génotypes, comme ceux ayant une incidence sur le métabolisme, sont rarement disponibles. Par conséquent, cette variable pourra être intégrée au modèle pour évaluer une potentielle marge d'erreur dans les estimations individuelles.

6 CONCLUSION

Il apparaît que plusieurs facteurs peuvent moduler le lien entre la dose de THC et l'ampleur de l'effet euphorique qui y est associé. Parmi les facteurs généraux, on relève la voie d'exposition (inhalation ou ingestion), la méthode (fumé, vaporisé, etc.) et la technique (profondeur de l'inhalation, rétention des bouffées, etc.). Au niveau de la personne qui consomme, le sexe, l'historique et le profil de consommation, l'âge et la génétique sont les principaux facteurs relevés.

Les différences méthodologiques entre les études, tout comme la variabilité interindividuelle, rendent difficiles la comparaison des données et par conséquent, l'extrapolation de relations dose-réponse. En tenant compte de ces paramètres, un modèle pharmacocinétique peut permettre de prédire des relations dose-réponse. Il n'existe actuellement pas de modèle pharmacocinétique publié permettant de lier une dose d'exposition au THC à l'effet de *high* pour les différentes voies d'exposition possibles, et prenant en compte un ensemble de facteurs individuels pouvant moduler la cinétique du THC. Les données disponibles apparaissent cependant suffisantes pour construire et valider un tel modèle pour certains types de produits dont la composition est moins variable.

Certains facteurs pouvant moduler la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du THC ne semblent pas avoir été exploités dans le corpus scientifique actuel, comme la formulation des produits comestibles ou encore la présence élevée d'autres composés contenus dans le cannabis, comme les terpènes, ou d'autres cannabinoïdes pouvant modifier la réponse pharmacodynamique du THC, ce qui est appelé « l'effet d'entourage ».

Étant donné leurs limites, les études de distribution du THC chez l'humain dans les différents organes permettraient d'élaborer un modèle préliminaire qui ne pourrait être validé que sur la base de certains paramètres, principalement les concentrations sanguines du THC et ses métabolites principaux, l'effet d'euphorie, certains effets cognitifs et son effet sur le rythme cardiaque. Un tel modèle pourrait également permettre d'explorer la validité de certaines des hypothèses soulevées dans le présent document, et pouvant expliquer les variations dans la cinétique du THC entre les individus et d'un produit à l'autre.

7 RÉFÉRENCES

- Abrams, D. I., Vizoso, H. P., Shade, S. B., Jay, C., Kelly, M. E. et Benowitz, N. L. (2007). Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82(5), 572-578. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100200>
- Ahmed, A. I. A., Van Den Elsen, G., Colbers, A., Van Der Marck, A., Burger, D., Feuth, T.B., Olde Rikkert, M.G.M., et Kramers, K. (2014). Safety and pharmacokinetics of oral D9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: a randomized controlled trial. *European Geriatric Medicine*, 5(SUPPL. 1), S218.
- Ahmed, A. I. A., Van Den Elsen, G.A.H., Colbers, A., Kramers, C., Burger, D.M., Van Der Marck, M.A. et Olde Rikkert, M.G.M. (2015). Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. *Psychopharmacology*, 232(14), 2587-2595. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3889-y>
- Almog, S., Aharon-Peretz, J., Vulfsons, S., Ogintz, M., Abalia, H., Lupo, T., Hayon, Y. et Eisenberg, E. (2020). The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 24(8), 1505-1516. <https://doi.org/10.1002/ejp.1605>
- Alvarez, J. C., Hartley, S., Etting, I., Ribot, M., Derridj-Ait-Younes, N., Verstuyft, C., Larabi, I.-A. et Simon, N. (2021). Population pharmacokinetic model of blood THC and its metabolites in chronic and occasional cannabis users and relationship with on-site oral fluid testing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(8), 3139-3149. <https://doi.org/10.1111/bcp.14724>
- Arkell, T. R., Kevin, R.C., Vinckenbosch, F., Lintzeris, N., Theunissen, E., Ramaekers, J.G. et McGregor, I.S. (2022). Sex differences in acute cannabis effects revisited: results from two randomized, controlled trials. *Addiction Biology*, 27(2), e13125. <https://doi.org/10.1111/adb.13125>
- Arkell, T. R., Lintzeris, N., Kevin, R.C., Ramaekers, J.G., Vandrey, R., Irwin, C., Haber, P.S. et McGregor, I.S. (2019). Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology*, 236(9), Art. 9. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05246-8>
- Arkell, T. R., Vinckenbosch, F., Kevin, R. C., Theunissen, E. L., McGregor, I. S. et Ramaekers, J. G. (2020). Effect of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol on driving performance: a randomized clinical trial. *JAMA*, 324(21), 2177-2186. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21218>
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101-106. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>
- Awasthi, R., An, G., Donovan, M.D. et Boles Ponto, L.L. (2018). Relating observed psychoactive effects to the plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol and its active metabolite: an effect-compartment modeling approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(2), 745-755. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.09.009>
- Baker, T., Datta, P., Rewers-Felkins, K., Thompson, H., Kallem, R.R. et Hale, T.W. (2018). Transfer of inhaled cannabis into human breast milk. *Obstetrics and Gynecology*, 131(5), 783-788. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002575>

- Bassir Nia, A., Orejarena, M. J., Flynn, L., Luddy, C., D'Souza, D. C., Skosnik, P. D., Pittman, B. et Ranganathan, M. (2022). Sex differences in the acute effects of intravenous (IV) delta-9 tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology*, 239(5), 1621-1628. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06135-3>
- Bebawy, M. et Chetty, M. (2008). Differential pharmacological regulation of drug efflux and pharmacoresistant schizophrenia. *BioEssays*, 30(2), 183-188. <https://doi.org/10.1002/bies.20706>
- Ben-Ishay, O., Bar-On, O. et Kluger, Y. (2020). Smokeless consumption of medical cannabis pharmacokinetics, safety and feasibility of the CannaHALER© a phase 1a study. *Journal of Cannabis Research*, 2(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00022-4>
- Bosier, B., Muccioli, G. G., Hermans, E. et Lambert, D. M. (2010). Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochemical Pharmacology*, 80(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.02.013>
- Brochot, C., Willemin, M.-E., Zeman, F. et Halatte, F. (2014). La modélisation toxico/pharmacocinétique à fondement physiologique: son rôle en évaluation du risque et en pharmacologie. *Modéliser & simuler. Epistémologies et pratiques de la modélisation et de la simulation*, 2, 455-493.
- Busardo, F. P., Perez-Acevedo, A.P., Pacifici, R., Mannocchi, G., Gottardi, M., Papaseit, E., Perez-Mana, C., Martin, S., Poyatos, L., Pichini, S. et Farre, M. (2021). Disposition of phytocannabinoids, their acidic precursors and their metabolites in biological matrices of healthy individuals treated with vaporized medical cannabis. *Pharmaceuticals*, 14(1), 1-14. <https://doi.org/10.3390/ph14010059>
- Carrara, L., Giroud, C. et Concha-Lozano, N. (2020). Development of a vaping machine for the sampling of THC and CBD aerosols generated by two portable dry herb cannabis vaporisers. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 3(1), 84-94. <https://doi.org/10.1159/000505027>
- Cherniakov, I., Izgelov, D., Barasch, D., Davidson, E., Domb, A.J. et Hoffman, A. (2017). Piperine-pro-nanolipospheres as a novel oral delivery system of cannabinoids: pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *Journal of Controlled Release*, 266. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.011>
- Conus, F. et Dupont, K. (2022). *Enquête québécoise sur le cannabis 2022: la consommation de cannabis et les perceptions des Québécois. État des lieux quatre ans après la légalisation*. Institut de la Statistique du Québec.
- Cooper, Z. D. et Haney, M. (2009). Actions of delta-9-tetrahydrocannabinol in cannabis: relation to use, abuse, dependence. *International Review of Psychiatry*, 21(2), 104-112. <https://doi.org/10.1080/09540260902782752>
- Cooper, Z. D. et Haney, M. (2014). Investigation of sex-dependent effects of cannabis in daily cannabis smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.013>
- Craft, R. M., Britch, S. C., Buzitis, N. W. et Clowers, B. H. (2019). Age-related differences in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced antinociception in female and male rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 27(4), 338-347. <https://doi.org/10.1037/pha0000257>

- Desrosiers, N. A., Himes, S. K., Scheidweiler, K. B., Concheiro-Guisan, M., Gorelick, D. A. et Huestis, M. A. (2014). Phase I and II cannabinoid disposition in blood and plasma of occasional and frequent smokers following controlled smoked cannabis. *Clinical Chemistry*, 60(4), 631-643. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.216507>
- Desrosiers, N. A., Ramaekers, J. G., Chauchard, E., Gorelick, D. A. et Huestis, M. A. (2015). Smoked cannabis' psychomotor and neurocognitive effects in occasional and frequent smokers. *Journal of Analytical Toxicology*, 39(4), 251-261. <https://doi.org/10.1093/jat/bkv012>
- Dinis-Oliveira, R. J. (2016). Metabolomics of delta9-tetrahydrocannabinol: implications in toxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 48(1), Art. 1. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1137307>
- Ewell, T. R., Abbotts, K.S.S., Williams, N.N.B., Butterklee, H.M., Bomar, M.C., Harms, K.J., Rebik, J.D., Mast, S.M., Akagi, N., Dooley, G.P. et Bell, C. (2021). Pharmacokinetic investigation of commercially available edible marijuana products in humans: potential influence of body composition and influence on glucose control. *Pharmaceuticals*, 14(8), 817. <https://doi.org/10.3390/ph14080817>
- Fabritius, M., Chtioui, H., Battistella, G., Annoni, J.-M., Dao, K., Favrat, B., Fornari, E., Lauer, E., Maeder, P. et Giroud, C. (2013). Comparison of cannabinoid concentrations in oral fluid and whole blood between occasional and regular cannabis smokers prior to and after smoking a cannabis joint. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(30), 9791-9803. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7412-1>
- Fabritius, M., Staub, C., Mangin, P. et Giroud, C. (2012). Distribution of free and conjugated cannabinoids in human bile samples. *Forensic Science International*, 223(1-3), Art. 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.08.013>
- Freeman, A. M., Petrilli, K., Lees, R., Hindocha, C., Mokrysz, C., Curran, H. V., Saunders, R. et Freeman, T. P. (2019). How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 696-712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.036>
- Freeman, T. P. et Lorenzetti, V. (2020). 'Standard THC units': A proposal to standardize dose across all cannabis products and methods of administration. *Addiction (Abingdon, England)*, 115(7), 1207-1216. <https://doi.org/10.1111/add.14842>
- Goulle, J.-P., Sausseureau, E. et Lacroix, C. (2008). Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 66(4), 232-244. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.07.006>
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327-360. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>
- Guan, Z., Klumpers, L. E., Oyetayo, O.-O., Heuberger, J., van Gerven, J. M. A. et Stevens, J. (2016). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and simulation of the effects of different cannabinoid receptor type 1 antagonists on $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol challenge tests. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(4), 713-723. <https://doi.org/10.1111/bcp.12852>
- Guy, G. W. et Robson, P. J. (2003). A phase I, open label, four-way crossover study to compare the pharmacokinetic profiles of a single dose of 20 mg of a Cannabis Based Medicine Extract (CBME) administered on 3 different areas of the Buccal Mucosa and to investigate the pharmacokinetics of CBME per oral in healthy male and female volunteers (GWPK0112). *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3(4), 79-120. https://doi.org/10.1300/J175v03n04_01

- Guy, G. W. et Robson, P. J. (2004). A phase I, double blind, three-way crossover study to assess the pharmacokinetic profile of Cannabis Based Medicine Extract (CBME) administered sublingually in variant cannabinoid ratios in normal healthy male volunteers (GWPK0215). *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3(4), 121-152. https://doi.org/10.1300/J175v03n04_02
- Hädener, M., Vieten, S., Weinmann, W. et Mahler, H. (2019). A preliminary investigation of lung availability of cannabinoids by smoking marijuana or dabbing BHO and decarboxylation rate of THC- and CBD-acids. *Forensic Science International*, 295, 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.12.021>
- Hartley, S., Simon, N., Larabi, A., Vaugier, I., Barbot, F., Quera-Salva, M.-A. et Alvarez, J.C. (2019). Effect of smoked cannabis on vigilance and accident risk using simulated driving in occasional and chronic users and the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Clinical Chemistry*, 65(5), 684-693. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.299727>
- Hartman, R. L., Brown, T.L., Milavetz, G., Spurgin, A., Gorelick, D.A., Gaffney, G. et Huestis, M.A. (2015). Controlled cannabis vaporizer administration: blood and plasma cannabinoids with and without alcohol. *Clinical Chemistry*, 61(6), 850-869. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.238287>
- Heuberger, J., Guan, Z., Oyetao, O.-O., Klumpers, L., Morrison, P.D., Beumer, T.L., van Gerven, J.M.A., Cohen, A.F. et Freijer, J. (2015). Population pharmacokinetic model of THC integrates oral, intravenous, and pulmonary dosing and characterizes short- and long-term pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(2), 209-219. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0195-5>
- Hložek, T., Uttl, L., Kadeřábek, L., Balíková, M., Lhotková, E., Horsley, R. R., Nováková, P., Šíchová, K., Štefková, K., Tylš, F., Kuchař, M. et Páleníček, T. (2017). Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *European Neuropsychopharmacology*, 27(12), 1223-1237. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.10.037>
- Huestis, M. (2005). Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Cannabinoids*, 657-690.
- Huestis, M. A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & biodiversity*, 4(8), 1770.
- Hunault, C. C., Mensinga, T.T., De Vries, I., Kelholt-Dijkman, H.H., Hoek, J., Kruidenier, M., Leenders, M.E.C. et Meulenbelt, J. (2008). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology*, 201(2), Art. 2. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1260-2>
- Jones, É. et Vlachou, S. (2020). A Critical Review of the role of the cannabinoid compounds Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) and cannabidiol (CBD) and their combination in multiple sclerosis treatment. *Molecules*, 25(21), Art. 21. <https://doi.org/10.3390/molecules25214930>
- Karschner, E. L., Darwin, W.D., Goodwin, R.S., Wright, S. et Huestis, M.A. (2011). Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral DELTA 9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clinical Chemistry*, 57(1), 66-75. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.152439>
- Kauert, G. F., Ramaekers, J.G., Schneider, E., Moeller, M.R. et Toennes, S.W. (2007). Pharmacokinetic properties of DELTA9-tetrahydrocannabinol in serum and oral fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 31(5), 288-293. <https://doi.org/10.1093/jat/31.5.288>

- Kebir, O., Lafaye, G., Blecha, L., Chaumette, B., Mouaffak, F., Laqueille, X. et Benyamina, A. (2018). ABCB1 C3435T polymorphism is associated with tetrahydrocannabinol blood levels in heavy cannabis users. *Psychiatry Research*, 262. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.006>
- Klaassen, C. D., Casarett, L. J. et Doull, J. (2019). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons* (Ninth edition). McGraw-Hill Education; WorldCat.org.
- Klumpers, L. E., Beumer T.L., van Hasselt J.G.C., Liplaa A., Karger L.B., Kleinloog H.D., Freijer J.I., de Kam M.L. et van Gerven J.M.A. (2011). Novel DELTA9-tetrahydrocannabinol formulation Namisol has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74(1), 42-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04164.x>
- Klumpers, L. E., Cole, D. M., Khalili-Mahani, N., Soeter, R. P., Te Beek, E. T., Rombouts, S. A. R. B. et van Gerven, J. M. A. (2012). Manipulating brain connectivity with delta9-tetrahydrocannabinol: a pharmacological resting state FMRI study. *NeuroImage*, 63(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.051>
- Lanz, C., Mattsson, J., Soydaner, U. et Brenneisen, R. (2016). Medicinal cannabis: In Vitro validation of vaporizers for the smoke-free inhalation of cannabis. *PLOS ONE*, 11(1), e0147286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147286>
- Lemberger, L., Martz, R., Rodda, B., Forney, R. et Rowe, H. (1973). Comparative pharmacology of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its metabolite, 11-OH- Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *The Journal of Clinical Investigation*, 52(10), 2411-2417. <https://doi.org/10.1172/JCI107431>
- Liu, Z., Galettis, P., Broyd, S.J., van Hell, H., Greenwood, L.-M., de Krey, P., Steigler, A., Zhu, X., Schneider, J., Solowij, N. et Martin, J.H. (2019). Model-based analysis on systemic availability of co-administered cannabinoids after controlled vaporised administration. *Internal Medicine Journal*, 50(7), 846-853. <https://doi.org/10.1111/imj.14415>
- Lucas, C. J., Galettis, P. et Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477-2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Lunn, S., Diaz, P., O'Hearn, S., Cahill, S.P., Blake, A., Narine, K. et Dyck, J.R.B. (2019). Human pharmacokinetic parameters of orally administered DELTA9-tetrahydrocannabinol capsules are altered by fed versus fasted conditions and sex differences. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 4(4), 255-264. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0037>
- Marchand, A. et Levasseur, M.-È. (2022). *Effets sur la santé de la consommation quotidienne ou quasi quotidienne à long terme de cannabis*. Institut national de santé publique du Québec. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2885>
- Marsot, A., Audebert, C., Attolini, L., Lacarelle, B., Micallef, J. et Blin, O. (2016). Comparison of cannabinoid concentrations in plasma, oral fluid and urine in occasional cannabis smokers after smoking cannabis cigarette. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 19(3), 411-422. <https://doi.org/10.18433/J3F31D>
- Marsot, A., Audebert, C., Attolini, L., Lacarelle, B., Micallef, J. et Blin, O. (2017). Population pharmacokinetics model of THC used by pulmonary route in occasional cannabis smokers. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 85, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2017.02.003>

- Martin, J. H., Schneider, J., Lucas, C.J. et Galettis, P. (2018). Exogenous cannabinoid efficacy: merely a pharmacokinetic interaction? *Clinical Pharmacokinetics*, 57(5), 539-545. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0599-0>
- Matheson, J., Sproule, B., Di Ciano, P., Fares, A., Le Foll, B., Mann, R.E. et Brands, B. (2020). Sex differences in the acute effects of smoked cannabis: evidence from a human laboratory study of young adults. *Psychopharmacology*, 237(2), 305-316. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05369-y>
- Meehan-Atrash, J., Korzun, T. et Ziegler, A. (2019). Cannabis inhalation and voice disorders: a systematic review. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 145(10), 956-964. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1986>
- Ménétreay, A., Augsburger, M., Favrat, B., Pin, M. A., Rothuizen, L. E., Appenzeller, M., Buclin, T., Mangin, P. et Giroud, C. (2005). Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg Δ^9 -THC*. *Journal of Analytical Toxicology*, 29(5), 327-338. <https://doi.org/10.1093/jat/29.5.327>
- Merck Manuals. (2022). *Administration and Kinetics of Drugs*. Merck Manuals Consumer Version. <https://www.merckmanuals.com/en-ca/home/drugs/administration-and-kinetics-of-drugs>
- Methaneethorn, J., Poomsaidorn, C., Naosang, K., Kaewworasut, P. et Lohitnavy, M. (2020). A DELTA9-tetrahydrocannabinol physiologically-based pharmacokinetic model development in humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 45(4), 495-511. <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00617-5>
- Meyer, P., Langos, M. et Brenneisen, R. (2018). Human pharmacokinetics and adverse effects of pulmonary and intravenous THC-CBD formulations. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 1(1), 36-43. <https://doi.org/10.1159/000489034>
- Nadulski, T., Pragst, F., Weinberg, G., Roser, P., Schnelle, M., Fronk, E.-M. et Stadelmann, A.M. (2005). Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of DELTA9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of the versus standardized cannabis extract. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27(6), 799-810. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000177223.19294.5c>
- Nadulski, T., Sporkert, F., Schnelle, M., Stadelmann, A.M., Roser, P., Scheffer, T. et Pragst, F. (2005). Simultaneous and sensitive analysis of THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, and CBN by GC-MS in plasma after oral application of small doses of THC and cannabis extract. *Journal of Analytical Toxicology*, 29(8), Art. 8. <https://doi.org/10.1093/jat/29.8.782>
- Naef, M., Russmann, S., Petersen-Felix, S. et Brenneisen, R. (2004). Development and pharmacokinetic characterization of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93(5), 1176-1184. <https://doi.org/10.1002/jps.20037>
- Newmeyer, M. N., Swortwood, M. J., Andersson, M., Abulseoud, O. A., Scheidweiler, K. B. et Huestis, M. A. (2016). Cannabis edibles: blood and oral fluid cannabinoid pharmacokinetics and evaluation of oral fluid screening devices for predicting Δ^9 -tetrahydrocannabinol in blood and oral fluid following cannabis brownie administration. *Clinical Chemistry*, 63(3), 647-662. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.265371>

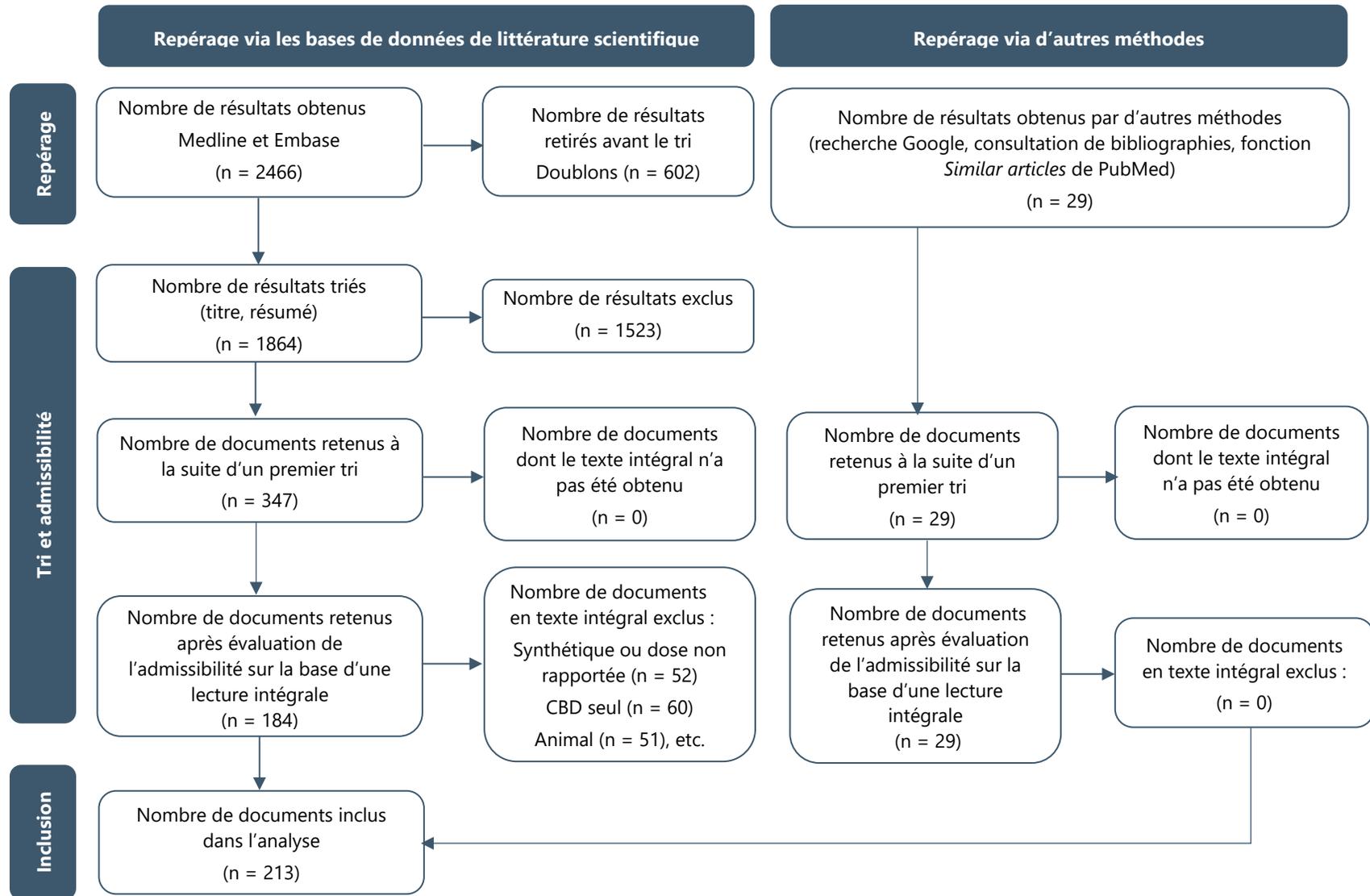
- Newmeyer, M. N., Swortwood, M. J., Taylor, M. E., Abulseoud, O. A., Woodward, T. H. et Huestis, M. A. (2017). Evaluation of divided attention psychophysical task performance and effects on pupil sizes following smoked, vaporized and oral cannabis administration. *Journal of Applied Toxicology*, 37(8), 922-932. <https://doi.org/10.1002/jat.3440>
- Newmeyer, M. N., Swortwood, M.J., Barnes, A.J., Abulseoud, O.A., Scheidweiler, K.B. et Huestis, M.A. (2016). Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: identification of recent cannabis intake. *Clinical Chemistry*, 62(12), 1579-1592. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263475>
- O'Leary, D. S., Block, R. I., Koeppe, J. A., Flaum, M., Schultz, S. K., Andreasen, N. C., Ponto, L. B., Watkins, G. L., Hurtig, R. R. et Hichwa, R. D. (2002). Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 26(6), 802-816. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00425-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00425-0)
- Pabon, E. et de Wit, H. (2022). Effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in women during the follicular phase of the menstrual cycle. *Cannabis and Cannabinoid Research*. <https://doi.org/10.1089/can.2022.0045>
- Patilea-Vrana, G. I. et Unadkat, J. D. (2021). Development and verification of a linked d9-thc/11-oh-thc physiologically based pharmacokinetic model in healthy, nonpregnant population and extrapolation to pregnant womens. *Drug Metabolism and Disposition*, 49(7), 509. <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000322>
- Pellesi, L., Licata, M., Verri, P., Vandelli, D., Palazzoli, F., Marchesi, F., Cainazzo, M.M., Pini, L.A. et Guerzoni, S. (2018). Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(11), 1427-1436. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2516-3>
- Perez-Acevedo, A. P., Pacifici, R., Mannocchi, G., Gottardi, M., Poyatos, L., Papaseit, E., Perez-Mana, C., Martin, S., Busardo, F.P., Pichini, S. et Farre, M. (2021). Disposition of cannabinoids and their metabolites in serum, oral fluid, sweat patch and urine from healthy individuals treated with pharmaceutical preparations of medical cannabis. *Phytotherapy Research*, 35(3), 1646-1657. <https://doi.org/10.1002/ptr.6931>
- Pichini, S., Mannocchi, G., Gottardi, M., Pérez-Acevedo, A. P., Poyatos, L., Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Farré, M., Pacifici, R. et Busardò, F. P. (2020). Fast and sensitive UHPLC-MS/MS analysis of cannabinoids and their acid precursors in pharmaceutical preparations of medical cannabis and their metabolites in conventional and non-conventional biological matrices of treated individual. *Talanta*, 209, 120537. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120537>
- Ponto, B., O'Leary, D.S., Koeppe, J., Block, R.I., Watkins, G.L., Richmond, J.C.W., Ward, C.A., Clermont, D.A., Schmitt, B.A. et Hichwa, R.D. (2004). Effect of acute marijuana on cardiovascular function and central nervous system pharmacokinetics of [15O]water: effect in occasional and chronic users. *Journal of Clinical Pharmacology*, 44(7), 751-766. <https://doi.org/10.1177/0091270004265699>
- Poyatos, L., Pérez-Acevedo, A. P., Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Martin, S., Hladun, O., Siles, A., Torrens, M., Busardo, F. P. et Farré, M. (2020). Oral administration of cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) preparations: a systematic review. *Medicina*, 56(6), Art. 6. <https://doi.org/10.3390/medicina56060309>

- Ramesh, D., Haney, M. et Cooper, Z. D. (2013). Marijuana's dose-dependent effects in daily marijuana smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21, 287-293. <https://doi.org/10.1037/a0033661>
- Roser, P., Gallinat, J., Weinberg, G., Juckel, G., Gorynia, I. et Stadelmann, A. M. (2009). Psychomotor performance in relation to acute oral administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract in healthy human subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(5), 284-292. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0868-5>
- Roth, G. S. (1997). Age changes in signal transduction and gene expression. *Mechanisms of Ageing and Development*, 98(3), 231-238. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(97\)00110-3](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(97)00110-3)
- Sachse-Seeboth, C., Pfeil, J., Sehrt, D., Meineke, I., Tzvetkov, M., Bruns, E., Poser, W., Vormfelde, S.V. et Brockmoller, J. (2009). Interindividual variation in the pharmacokinetics of DELTA9- tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 85(3), 273-276. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.213>
- Saenz, S. R., Lewis, R. J., Angier, M. K. et Wagner, J. R. (2017). Postmortem fluid and tissue concentrations of THC, 11-OH-THC and THC-COOH⁺. *Journal of Analytical Toxicology*, 41(6), 508-516. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx033>
- Schlienz, N. J., Spindle, T.R., Cone, E.J., Herrmann, E.S., Bigelow, G.E., Mitchell, J.M., Flegel, R., LoDico, C. et Vandrey, R. (2020). Pharmacodynamic dose effects of oral cannabis ingestion in healthy adults who infrequently use cannabis. *Drug and Alcohol Dependence*, 211, 107969. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107969>
- Schwoppe, D. M., Bosker, W. M., Ramaekers, J. G., Gorelick, D. A. et Huestis, M. A. (2012). Psychomotor performance, subjective and physiological effects and whole blood Δ^9 -tetrahydrocannabinol concentrations in heavy, chronic cannabis smokers following acute smoked cannabis. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(6), 405-412. <https://doi.org/10.1093/jat/bks044>
- Sempio, C., Huestis, M.A., Mikulich-Gilbertson, S.K., Klawitter, J., Christians, U. et Henthorn, T.K. (2020). Population pharmacokinetic modeling of plasma DELTA9-tetrahydrocannabinol and an active and inactive metabolite following controlled smoked cannabis administration. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(3), 611-619. <https://doi.org/10.1111/bcp.14170>
- Sheehan, T. J., Hamnett, H. J., Beasley, R. et Fitzmaurice, P. S. (2019). Chemical and physical variations of cannabis smoke from a variety of cannabis samples in New Zealand. *Forensic Sciences Research*, 4(2), 168-178. <https://doi.org/10.1080/20961790.2018.1445937>
- Sholler, D. J., Strickland, J.C., Spindle, T.R., Weerts, E.M. et Vandrey, R. (2020). Sex differences in the acute effects of oral and vaporized cannabis among healthy adults. *Addiction Biology*, 26(4), e12968. <https://doi.org/10.1111/adb.12968>
- Singla, S. et Block, R. (2022). Effect compartment model for the evaluation of tolerance to psychological highness following smoking marijuana. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 62(12), 1539-1547. <https://doi.org/10.1002/jcph.2109>
- Spindle, T. R., Cone, E.J., Herrmann, E.S., Mitchell, J.M., Flegel, R., LoDico, C., Bigelow, G.E. et Vandrey, R. (2020). Pharmacokinetics of cannabis brownies: a controlled examination of DELTA9-tetrahydrocannabinol and metabolites in blood and oral fluid of healthy adult males and females. *Journal of Analytical Toxicology*, 44(7), 661-671. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa067>

- Spindle, T. R., Cone, E.J., Schlienz, N.J., Mitchell, J.M., Bigelow, G.E., Flegel, R., Hayes, E. et Vandrey, R. (2018). Acute effects of smoked and vaporized cannabis in healthy adults who infrequently use cannabis: a crossover trial. *JAMA Network Open*, 1(7), e184841. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4841>
- Spindle, T. R., Cone, E.J., Schlienz, N.J., Mitchell, J.M., Bigelow, G.E., Flegel, R., Hayes, E. et Vandrey, R. (2019). Acute pharmacokinetic profile of smoked and vaporized cannabis in human blood and oral fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 43(4), 233-258. <https://doi.org/10.1093/jat/bky104>
- Spindle, T. R., Martin, E. L., Grabenauer, M., Woodward, T., Milburn, M. A., & Vandrey, R. (2021). Assessment of cognitive and psychomotor impairment, subjective effects, and blood THC concentrations following acute administration of oral and vaporized cannabis. *Journal of Psychopharmacology*, 35(7), 786-803. <https://doi.org/10.1177/02698811211021583>
- Stott, C. G., White, L., Wright, S., Wilbraham, D. et Guy, G. W. (2013). A phase I study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(5), 1135-1147. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1441-0>
- Strougo, A., Zuurman, L., Roy, C., Pinquier, J.L., Van Gerven, J.M.A., Cohen, A.F. et Schoemaker, R.C. (2008). Modelling of the concentration-effect relationship of THC on central nervous system parameters and heart rate—Insight into its mechanisms of action and a tool for clinical research and development of cannabinoids. *Journal of Psychopharmacology*, 22(7), 717-726. <https://doi.org/10.1177/0269881108089870>
- Swortwood, M. J., Newmeyer, M.N., Andersson, M., Abulseoud, O.A., Scheidweiler, K.B. et Huestis, M.A. (2017). Cannabinoid disposition in oral fluid after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration. *Drug Testing and Analysis*, 9(6), 905-915. <https://doi.org/10.1002/dta.2092>
- Toennes, S. W., Ramaekers, J.G., Theunissen, E.L., Moeller, M.R. et Kauert, G.F. (2008). Comparison of cannabinoid pharmacokinetic properties in occasional and heavy users smoking a marijuana or placebo joint. *Journal of Analytical Toxicology*, 32(7), 470-477. <https://doi.org/10.1093/jat/32.7.470>
- van de Donk, T., Niesters, M., Kowal, M. A., Olofsen, E., Dahan, A. et van Velzen, M. (2019). An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*, 160(4), 860-869. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>
- Van der Kooy, F., Pomahacova, B. et Verpoorte, R. (2008). Cannabis smoke condensate I: the effect of different preparation methods on tetrahydrocannabinol levels. *Inhalation Toxicology*, 20(9), 801-804. <https://doi.org/10.1080/08958370802013559>
- Van der Kooy, F., Pomahacova, B. et Verpoorte, R. (2009). Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels. *Inhalation Toxicology*, 21(2), 87-90. <https://doi.org/10.1080/08958370802187296>
- Vandrey, R., Herrmann, E.S., Mitchell, J.M., Bigelow, G.E., Flegel, R., LoDico, C. et Cone, E.J. (2017). Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *Journal of Analytical Toxicology*, 41(2), 83-99. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx012>

- van Hell, H. H., Bossong, M. G., Jager, G., Kristo, G., van Osch, M. J. P., Zelaya, F., Kahn, R. S. et Ramsey, N. F. (2011). Evidence for involvement of the insula in the psychotropic effects of THC in humans: a double-blind, randomized pharmacological MRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(10), 1377-1388. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000526>
- Varlet, V., Concha-Lozano, N., Berthet, A., Plateel, G., Favrat, B., De Cesare, M., Lauer, E., Augsburg, M., Thomas, A. et Giroud, C. (2016). Drug vaping applied to cannabis: Is "Cannavaping" a therapeutic alternative to marijuana? *Scientific Reports*, 6(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/srep25599>
- Wolowich, W. R., Greif, R., Kleine-Brueggene, M., Bernhard, W. et Theiler, L. (2019). Minimal physiologically based pharmacokinetic model of intravenously and orally administered delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy volunteers. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 44(5), 691-711. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00559-7>
- Zamarripa, C. A., Vandrey, R. et Spindle, T. R. (2022). Factors that impact the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of cannabis: a review of human laboratory studies. *Current Addiction Reports*, 9(4), 608-621. <https://doi.org/10.1007/s40429-022-00429-4>
- Zgair, A., Wong, J. C., Lee, J. B., Mistry, J., Sivak, O., Wasan, K. M., Hennig, I. M., Barrett, D. A., Constantinescu, C. S., Fischer, P. M. et Gershkovich, P. (2016). Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *American Journal of Translational Research*, 8(8), 3448-3459.
- Zhao, J., Feng, Y., Tian, G., Taylor, C. et Arden, N.S. (2021). Influences of puff protocols and upper airway anatomy on cannabis pharmacokinetics: a CFPD-PK study. *Computers in Biology and Medicine*, 132, 104333. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104333>
- Zhu, L., Pei, W., DiCiano, P., Brands, B., Wickens, C. M., Foll, B. L., Kwong, B., Parashar, M., Sivananthan, A. et Mahadevan, R. (2021). Physiologically-based pharmacokinetic model for predicting blood and tissue tetrahydrocannabinol concentrations. *Computers & Chemical Engineering*, 154, 107461. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2021.107461>
- Zuurman, L., Roy, C., Schoemaker, R.C., Hazekamp, A., Den Hartigh, J., Bender, J.C.M.E., Verpoorte, R., Piquier, J.L., Cohen, A.F. et Van Gerven, J.M.A. (2008). Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 22(7), 707-716. <https://doi.org/10.1177/0269881108089581>

ANNEXE 1 ORGANIGRAMME DE TYPE PRISMA



ANNEXE 2 PARAMÈTRES CINÉTIQUES

Tableau 8 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie d'inhalation

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Abrams et al., 2007															
15H, 3F	Vaporisation	Plasma	1,7 % THC	68,9			0,03								
	Fumé		1,7 % THC	68,3			0,03								
	Vaporisation		3,4 % THC	112,4			0,03								
	Fumé		3,4 % THC	105,1			0,03								
	Vaporisation		6,8 % THC	187,1			0,03								
	Fumé		6,8 % THC	157,2			0,03								
Almog et al., 2020															
19H, 8F	Vaporisation (22 % THC, < 0,1 % CBD)	Plasma	0,5 mg THC	14,3 ± 7,7			0,06 ± 0,02								
			1 mg THC	33,8 ± 25,7			0,07 ± 0,03								
Arkell et al., 2019															
11H, 3F	Vaporisation (11 % THC; <1 % CBD)	Plasma	125 mg THC	34	5	18	0,17	0,17	0,17						
	Vaporisation (11 % THC; <11 % CBD)	Plasma	125 mg THC 125 mg CBD	42,6	5	20	0,17	0,17	0,17						
21H	Vaporisation (THC)	Plasma	13,75 mg THC	~ 24	~2,6	~17									
19F				~25	~2,8	~10									
21H	Vaporisation (THC+CBD)	Plasma	13,75 mg THC 13,75 mg CBD	~ 27	~3,1	~14									
19F				~26	~3	~8									

Tableau 8 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)			
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	
Ben-Ishay et al., 2020																
8H, 4F	Vaporisation (CannHaler 20-22 % THC)	Plasma	10 mg THC	35,4 ± 6			0,06 ± 0,008									
			15 mg THC	51,5 ± 13,8			0,055 ± 0,008									
			20 mg THC	72,4 ± 15,5			0,045 ± 0,015									
			25 mg THC	88,6 ± 14,7			0,05 ± 0,013									
Boles-Ponto et al., 2004																
12H,12F (FO)	Fumé (cannabis)	Plasma	20 mg THC	17,8 ± 8,4		29,6 ± 15,8	0,2		0,2							
6H,6F (FF)	Fumé (cannabis)	Plasma	20 mg THC	32,1 ± 15,7		83,1 ± 45,1	0,2		0,2							
Bossong et al., 2009																
7H	Vaporisation	Plasma	8 mg THC	143 ± 91	6 ± 2	18 ± 5	0,08	0,17	0,33	0,33	0,33	>0,33				
12 H	Fumé (joint 70 mg)	Plasma	25 mg THC (8 mg biodisponible)	20,9 ± 16,9	1,8 ± 1,2	7,7 ± 4,4	0,08	0,08-0,33	0,33-2	0,33 -2	0,67-6	6				
		Urine		0,7 ± 0,3	7,1 ± 4,3	15,3 ± 10,4	2	2	6-24	4-6	12-72	72-96	-			
Brenneisen et al., 2010																
12 H	Fumé (joint 70 mg)	Plasma	25 mg THC (8 mg biodisponible)	20,9 ± 16,9	1,8 ± 1,2	7,7 ± 4,4	0,08	0,08-0,33	0,33-2	0,33-2	0,67-6	6				
		Urine		0,7 ± 0,3	7,1 ± 4,3	15,3 ± 10,4	2	2	6-24	4-6	12-72	72-96	-			
Busardo et al., 2021																
12H, 2F	Vaporisation (100 mg)	Sérum	6 mg THC 8 mg CBD	24,9 ± 10,7	1,4 ± 0,7	12,1 ± 4,8	0,17	0,33 (0,17-1)	0,5 (0,33-2)	>8	6	>24	1,7 ± 2	1,2 ± 0,6	nd	

Tableau 8 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)			
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	
Desrosiers et al., 2014a																
8H, 3F (FO)	Fumé (6,8 % THC)	Sang	54 mg THC	12,1 (4,1-40,3)	2,9 (1,6-7,9)	10,4 (6,5-27,4)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-1)	0,5 (0,5-1)	4 (1-6)	3 (1-5)	>30				
		Plasma		16,7 (5,4-83,6)	5,3 (0-15,6)	18,6 (11,3-59,7)	0,5	0,6 (0-1)	0,5	4 (1-10,5)	4 (0-8)	>30				
10H, 4F (FF)	Fumé (6,8 % THC)	Sang	54 mg THC	34,4 (16,5-49,5)	6,7 (2,2-13,4)	52,8 (31,9-119)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-21)	>30 (24->30)	12 (3,1->30)	>30				
		Plasma		47,7 (26,3-69,1)	10,8 (4-26,4)	96,5 (54,2-207)	0,5 (0,4-1,1)	0,5 (0,4-1,1)	0,5 (0,4-1,1)	>30	27,1 (10,5->30)	>30				
Desrosiers et al., 2013																
8H, 3F (FO)	Fumé (6,8 % THC)	Urine	54 mg THC	nd	nd	1,5 (0-4,8)	-	-		-	-	22,7 (6,8->30)				
10H, 4F (FF)				nd	nd	9,2 (3,5-36,6)	-	-		-	-	>30 (23,5->30)				
Fabritius et al., 2013																
25H (FO)	Fumé (11 % THC)	Sang	43 mg THC	76 ± 46	3,4 ± 3,3	15 ± 8,9	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,1				0,9 ± 0,2	2,7 ± 2,3	4,4 ± 3,7	
23H (FF)			43 mg THC	95 ± 47	6,9 ± 3,4	45 ± 24	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1				1 ± 0,3	1,8 ± 0,5	3,8 ± 1,7	
Hartley et al., 2019																
15 H (FO)	Fumé (9,8 % THC)	Sang	10 mg THC	7,5 ± 7,5	1,32 ± 1	7,2 ± 6,2	0,25 (0,23-0,62)	0,4 (0,2-0,7)	0,4 (0,2-0,7)							
			30 mg THC	15,4 ± 13,8	2 ± 1	11,7 ± 11	0,26 (0,1-4,15)	0,3 (0,2-0,6)	0,4 (0,2-2,1)							
15H (FF)			10 mg THC	11,6 ± 8,5	1,65 ± 1	20 ± 16,2	0,27 (0,23-1,42)	0,4 (0,2-1,4)	0,4 (0,2-2)							
			30 mg THC	28,9 ± 16	3,3 ± 2	33,8 ± 15,5	0,43 (0,25-0,45)	0,4 (0,3-0,7)	0,4 (0,3-0,7)							

Tableau 8 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Hartman et al., 2015															
13H, 6F (FO)	Vaporisation (2,9 % THC)	Plasma	2,9 % THC	49 (17,1-99,3)	4,1 (0-13,7)	25,3 (6,2-13,7)	0,17 (0,15-0,33)	0,17 (0,15-0,4)	0,4 (0,17-3,3)	4,8 (0,7-≥8,3)	2,3 (0,4-≥8,3)	≥8,3 (≥8,3-≥8,3)			
		Sang	2,9 % THC	32,7 (11,4-66,2)	2,8 (0-9,1)	14,5 (4,4-84,2)	0,17 (0,15-0,33)	0,19 (0,15-0,58)	0,4 (0,17-1,6)	3,5 (0,7-≥8,3)	1,4 (0,2-≥8,3)	≥8,3 (8,2-≥8,3)			
	Vaporisation (6,7 % THC)	Plasma	6,7 % THC	63,3 (22,8-205,5)	7 (1-20,3)	38,1 (2,9-116)	0,17 (0,15-0,3)	0,18 (0,15-0,4)	0,4 (0,17-1,3)	6,3 (1,3-≥8,3)	3,3 (0,4-≥8,3)	≥8,3 (≥8,3-≥8,3)			
		Sang	6,7 % THC	42,2 (15,2-137)	5 (0-14,2)	23,8 (2,6-66,6)	0,17 (0,15-0,3)	0,18 (0,15-0,43)	0,4 (0,17-0,82)	4,8 (0,82-≥8,3)	3 (0,42-≥8,3)	≥8,3 (4,8-≥8,3)			
Hunault et al., 2008															
24H	Fumé (joint)	Sérum	29,3 mg THC	135,1 ± 68,5	9,2 ± 7,6	30,4 ± 20	0,16 ± 0,08	0,42 ± 0,18	0,77 ± 0,46						
			49,1 mg THC	202,9 ± 112,4	16,4 ± 15,1	59,7 ± 56,9	0,2 ± 0,1	0,36 ± 0,12	0,7 ± 0,34						
			69,4 mg THC	231 ± 108,5	15,8 ± 8,8	54,5 ± 29,9	0,2 ± 0,15	0,42 ± 0,26	0,65 ± 0,31						
Kauert et al., 2007															
9H, 1F	Fumé (joint, 13 % THC)		18,2±2,8 mg THC	47,8 ± 35	2,5 ± 1,8	13,6 ± 10,2	0 (fin expo)	0-0,75	0-0,5	5->6	1->6	1->6	1,5 ± 0,1	2,2 ± 0,4	3,7 ± 1,1
			36,5±5,6 mg THC	79,1 ± 42,5	3,6 ± 2,2	23,4 ± 12,4	0	0-0,25	0,25	5->6	>6	4->6	1,4 ± 0,1	1,9 ± 0,2	3 ± 0,5
Lee et al., 2015															
10H, 1F	Fumé (5,9 % THC)	Plasma	53,1 mg THC	28,3 (1,9- 3,6)	3,9 (2,6-9,2)	47 (12,6-117)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	10,7 (9,3-10,8)	9,9 (1,2-10,8)	10,7 (10,5-10,8)	-	-	-
			<i>Ad lib</i>	83,5 (31,6-271)	14,2 (5,8-41,3)	155 (57,8-348)	0,2 (0,03-0,5)	0,28 (0,07-1,1)	0,5 (0,07-10,4)	10,5 (10,3-13,7)	10,4 (10,3-13,4)	10,5 (10,3-13,7)	-	-	-

Tableau 8 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Manno et al., 2001															
4H, 4F	Fumé (1,77 %)	Plasma	15,2 mg THC	13,4 ± 3,3	2,7 ± 0,8	29,2 ± 11,7	0,08	0,08	1-2	3	>8	>8			
		Urine		9,1 ± 4,8	48,7 ± 11,5	66,5 ± 45,4	2	3	3-4	>8	>8	>8			
	Fumé (3,58 %)	Plasma	26,9 mg THC	33,6 ± 6,2	8,3 ± 2	46,9 ± 17,2	0,08	0,08	2	4	>8	>8			
		Urine		21,4 ± 6,9	77,3 ± 29,7	179,4 ± 146,9	2	3	4	>8	>8	>8			
Marsot et al., 2016															
18 H	Fumé (joint, 4 % THC)	Plasma	20 mg THC	25,8 ± 42,9	2,7 ± 3,7	18,3 ± 16,7	1 ± 1	0,08 ± 0,1	0,25 ± 0,2	2 ± 3,2	0,3 ± 0,4	4 ± 6,2	1,9 ± 2,3	0,15 ± 0,9	0,6 ± 1,9
		Urine	20 mg THC												0,5 ± 0,2
Newmeyer et al., 2016, 2017a															
6H, 3F (FO)	Vaporisé (6,9 % THC, 10 min <i>ad lib</i>)	Sang	50,6 mg THC	34,8 (5,2-137)	1,6 (0,7-3,5)	5,3 (1,4-15,9)	0,1 (0,03-0,17)	0,15 (0,1-0,2)	0,25 (0,2-0,5)	2,5 (0,25-12)	1 (0,25-0,35)	>54 (8->54)			
9H, 2F (FF)				88 (24-170)	6,2 (1,6-10,7)	41,4 (13,5-98)	0,1 (0,03-0,17)	0,17 (0,1-0,5)	0,25 (0,13-0,5)	>72 (5->72)	11 (2,5->72)	>72			
6H, 3F (FO)	Fumé (6,9 % THC, 10 min <i>ad lib</i>)	Sang	50,6 mg THC	44,4 (1,3-174)	1,9 (0,5-8,7)	7,4 (0,7-17,5)	0,1 (0,07-0,17)	1,5 (0,25-3,5)	0,25 (0,1-0,5)	3,5 (0,2-44)	1,5 (0,25-3,5)	>54 (12->54)			
9H, 2F (FF)				117 (52-471)	7,2 (1,9-30,9)	50,7 (15,6-137)	0,13 (0-0,17)	0,2 (0,1-0,5)	0,25 (0-0,5)	>72	20 (5->72)	>72			

Tableau 8 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie d'inhalation (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Ramaekers et al., 2009															
8H, 4F (FO)	Fumé (13 % THC)	Sérum	500 µg/kg THC	49,1 ± 24,9	6,6 ± 5,1	12 ± 11,8	0,1	0,1	0,1	>8	>8	>8			
9H, 3F (FF)			500 µg/kg THC	120,9 ± 78,1	12 ± 10,7	114,9 ± 92,3	0,1	0,1	0,5	>8	>8	>8			
Schwope et al., 2011															
9H, 1F	Fumé (6,8 % THC)	Sang	54 mg THC (ad lib)	50 (13–63)	6,4 (3,2–8,8)	41 (19–80)	0,28 (0,25-0,5)	0,28 (0,25-0,5)	0,4 (0,25-2)	>6	6	>6			
		Plasma		76 (18–110)	10 (4,0–16)	67 (27–110)	0,26 (0,25-0,5)	0,26 (0,25-0,5)	0,5 (0,25-0,52)	>6	>6	>6			
Toennes et al., 2008															
8H,4F (FO)	Fumé (13 % THC)	Sérum	33 mg THC	49,1 ± 24,9	6,7 ± 5,1	29 ± 12,3	0,1 ± 0	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,2				1,6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	5,1 ± 0,9
9H, 3F (FF)				120,9 ± 78,1	12,3 ± 10,8	120,5 ± 100,4	0,1 ± 0	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,2				3 ± 1,5	3,3 ± 1	10 ± 11
Wachtel et al., 2002															
7H, 6F	Fumé (2,11 ± 0,06 %)	Sang	8,4 mg THC	~ 36			0,08								
			16,9 mg THC	~ 60			0,08								

FO : fumeurs occasionnels; FF : fumeurs fréquents; nd : non détecté

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)					
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH			
Ahmed et al., 2014																		
6H, 5F (Âgés et en santé)	Orale (Namisol)	Plasma	3 mg THC	1,42 (0,53–3,48)	1,69 (0,47–4,34)	13,9 (1,27–27)	0,92 (0,67–0,92)			2								
			5 mg THC	3,15 (1,54–6,95)	2,34 (0,37–8,37)	19,3 (2,23–48,8)	0,92 (0,67–0,92)			2								
			6,5 mg THC	4,57 (2,11–8,65)	3,12 (0,37–8,61)	26,6 (3,51–56,8)	0,67 (0,67–0,92)			2								
Ahmed et al., 2015																		
7H, 3F (Âgés et malade)	Orale (Namisol)	Plasma	0,75 mg THC (1 ^{re} dose)	0,41 (0,18–0,90)	0,56 (0,36–0,87)		1,5 (0,75–3,08)	1,5 (0,75–3,08)						5,08 (3,81–6,77)	7,80 (6,19–9,82)			
			0,75 mg THC (2 ^e dose)	0,50 (0,27–0,92)	0,55 (0,37–0,82)		2 (0,5–2,07)	1,00 (0,5–2,07)										
			1,5 mg THC (1 ^{re} dose)	1,01 (0,53–1,92)	1,21 (0,90–1,64)		1,01 (0,5–2,2)	1,76 (0,75–3,02)							5,06 (3,92–6,54)	6,77 (4,54–10,1)		
			1,5 mg THC (2 ^e dose)	0,98 (0,46–2,06)	1,21 (0,90–1,64)		2 (0,5–3,02)	1,76 (0,75–3,02)										
Cherniakov et al., 2017																		
9H	Sublinguale (spray Sativex)	Plasma	10,8 mg THC 10 mg CBD	1,8 ± 0,2			2 (1-4)											
	Orale (THC-CBD-PNL)		10,8 mg THC 10 mg CBD	5,4 ± 0,01			3 (1-5)											

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
De Vries et al., 2016															
15H, 9F (sujets malades)	Orale (Namisol)		8 mg THC	4,01 ± 3,39	4,38 ± 1,5		2,05 ± 1,47	2,26 ± 1,29							
Eichler et al., 2012															
9H (NF)	Orale (capsule avec extrait chauffé)	Plasma	17,6 mg THC 27,8 mg CBD	0,42 ± 0,39	0,73 ± 0,69	5,81 ± 7,59	0,78 ± 0,27	1,44 ± 0,69	2,89 ± 1,05						
	Orale (capsule avec extrait non chauffé)	Plasma	10,4 mg THC 14,8 mg CBD	1,02 ± 0,78	0,57 ± 0,42	1,94 ± 1,11	1,17 ± 0,66	1 ± 0,42	2,11 ± 0,78						
Ewell et al., 2021															
4H, 3F	Orale (gummies)	Plasma	10 mg THC	5,54 ± 3,1	6,6 ± 3,42	44,01 ± 21,3	0,59 ± 0,2	0,93 ± 0,28	1,75 ± 1,25				4,47 ± 4,45	8,53 ± 16,5	6,08 ± 1,62
	Orale (Ripple pure 10)		10 mg THC	4,31 ± 3,01	5,05 ± 4,2	40,24 ± 19,4	0,68 ± 0,18	0,89 ± 0,28	1,46 ± 1,1				2,54 ± 0,78	2,65 ± 0,82	14,1 ± 16,4
	Orale (quick sticks)		10 mg THC	4,56 ± 1,8	5,33 ± 2,71	42,25 ± 22,5	1,51 ± 1,41	1,68 ± 1,28	2,18 ± 1,4				3,59 ± 2,92	6,73 ± 5,59	4,54 ± 1,34
	Orale (fast acting gummies)		10 mg THC	4,39 ± 2,91	5,4 ± 3,71	39,36 ± 15,1	0,85 ± 0,52	1,39 ± 0,82	2,43 ± 1,4				2,65 ± 1,26	3,55 ± 2,57	10,19 ± 1,23
	Orale (sour gummies)		10 mg THC	3,22 ± 2,04	4,45 ± 2,25	35,78 ± 18,89	1,03 ± 0,88	1,21 ± 0,81	2,43 ± 1,14				3 ± 1,14	3,9 ± 3,33	11,29 ± 13

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Gherzi et al., 2020															
6H, 4F (Enfants et jeunes patients malades)	Orale (Décoction; 6,6 ± 0,4 % THC 10,2 ± 0,7 % CBD)	Plasma	16,4 ± 7,5 mg THC 25 ± 11,5 mg CBD	2,2 ± 1,4			2,1 ± 1,26						2,5 ± 4,2		
Guy et al., 2003															
6M, 6F (NU)	Orale	Plasma	10 mg THC 10 mg CBD	6,35 ± 3,12	7,87 ± 2,96		1,05 ± 0,65	1,36 ± 0,63					1,19 ± 0,42	1,66 ± 0,29	
	Sublinguale		10 mg THC 10 mg CBD	5,54 ± 3,35	6,24 ± 2,74		1,63 ± 0,59	1,58 ± 0,44					1,76 ± 0,66	2,15 ± 0,98	
	Buccal		10 mg THC 10 mg CBD	6,14 ± 5,37	6,13 ± 2,88		2,4 ± 1,08	2,4 ± 1,17					1,34 ± 0,65	1,9 ± 1,24	
	Oropharyngéale		10 mg THC 10 mg CBD	6,11 ± 4	6,45 ± 2,91		2,23 ± 1,52	2,4 ± 1,22					1,35 ± 0,51	2,1 ± 0,94	
Karschner et al., 2011															
6M, 3F (FF)	Sublinguale (spray Sativex)		5,4 mg THC 5 mg CBD	5,1 ± 0,1	4,2 ± 0,7	108 ± 30,5	3,3 ± 0,3	3,6 ± 0,6	4,4 ± 0,7						
			16,2 mg THC 15 mg CBD	15,3 ± 3,4	8,4 ± 1,2	126,6 ± 25,9	4 ± 0,5	3,9 ± 0,5	4,8 ± 0,3						

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)			
				THC	11-OH-THC	THC-C OOH	THC	11-OH-THC	THC-C OOH	THC	11-OH-THC	THC-C OOH	THC	11-OH-THC	THC-C OOH	
Klumpers et al., 2011																
7H, 7F	Sublinguale (Namisol)	Plasma	5 mg THC	2,3 ± 1,01	3,08		1,24 ± 0,65	1,4					4,21	4,6		
7H, 7F	Orale (Namisol)	Plasma	5 mg THC	2,92 ± 1,49	4,68		0,93 ± 0,68	1,23					1,2	3,26		
4H, 5F (FO)			6,5 mg THC	4,43 ± 1,86	5,94		0,66 ± 0,13	0,76					1,33	5,31		
4H, 5F (FO)			8 mg THC	4,69 ± 2,91	6,1		0,73 ± 0,19	1,3					1,3	5,23		
Lorenzl et al., 2022																
12H (NU)	Oromucosale (formulation nanoparticulaire de spray à base d'huile)	Plasma	3,96 mg THC	2,23 ± 2,12	2,09 ± 1,24		1,54 ± 0,4	1,67 ± 0,54				8,42 ± 6,93	9,08 ± 5,35		3,50 ± 2,96	4,94 ± 3,97
Lunn et al., 2019																
15H, 12F	Orale (capsules, à jeun)	Plasma	5 mg THC	1,86 ± 1,01	2,86 ± 1,64		1,9 ± 1,1	1,9 ± 1,1						1,6 ± 1,3	4,3 ± 2,6	
	Orale (capsules, repas riche en graisse)		10 mg THC	2,60 ± 2,33	1,91 ± 1,38		6,6 ± 2,6	6,8 ± 2,6						2,8 ± 2,0	4,2 ± 1,9	
	Orale (capsules, à jeun)		5 mg THC	4,24 ± 2,53	5,10 ± 2,44		1,8 ± 1,4	2,0 ± 1,4						2,6 ± 2,1	5,8 ± 3,0	
	Orale (capsules, repas riche en graisse)		10 mg THC	4,51 ± 2,54	3,40 ± 1,69		6,6 ± 2,8	6,7 ± 2,6						2,6 ± 1,9	6,3 ± 2,4	

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Martin-santos et al., 2012															
16H	Orale (capsule)	Sang	10 mg THC	0,67 ± 0,66	~0,73	~5,6	2	2	2						
Menetrey et al., 2010															
8H (FO)	Orale (décoction de lait)	Sang	16,5 mg THC	3,8 (1,5-8,3)	4,7 (2,9-7)	27,8 (14,1-42,4)	1	1	4						
			45,7 mg THC	8,4 (3,9-13,1)	12,8 (3,4-24,7)	66,2 (29-99)	1	2,5	2,5						
Nadulski et al., 2005 a,b															
12H, 12F	Orale (capsule)	Plasma	10 mg THC	3,2 ± 1,66	4,48 ± 2,16	33,07 ± 11,09	1,06 ± 0,59	1,5 ± 0,56	2,07 ± 0,7						
			10 mg THC 10 mg CBD	4,05 ± 2,33	4,89 ± 2,55	35,46 ± 12,48	0,93 ± 0,3	1,67 ± 0,43	1,92 ± 0,6						
Newmeyer et al., 2016															
9H, 2F (FF)	Orale (brownie, 6,9 %)	Sang	50,6 mg THC	15,6 (4,7-34,8)	5,1 (2,4-11)	37,8 (12,5-70,4)	2,5 (1,5-3,5)	11 (5-32)	3,5 (1,5-3,5)	>72	29 (5->72)	>72			
6H, 3F (FO)			50,6 mg THC	10,1 (3,6-22,5)	7,5 (2,2-14,3)	71,8 (33,5-119)	2,5 (1,5-3,5)	2,5 (1,5-3,5)	2,5 (2,5-3,5)	12 (5->54)	11 (5-32)	>54			
Newmeyer et al., 2017															
9H (FF)	Orale (brownie, 6,9 %)	Sang	50,6 mg THC	14,7 (8-36,1)	5,2 (4,1-8,6)	38,2 (26,5-61,2)	3,5 (1-3,5)	3,5 (1,5-3,5)	3,5 (1,5-3,5)	>48	26 (8->48)	>48			
5H, 2F (FO)			50,6 mg THC	8,6 (3,2-14,3)	9,2 (4,7-11,4)	50 (27,8-152)	1,5 (1-5)	3,5 (1-3,5)	3,5 (1,5-3,5)	14 (8-38)	20 (14-32)	>48			

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Pellesi et al., 2018															
6H, 7F (Patients malades adultes)	Orale (décoction)		1,85 ± 1,6 mg THC 1,93 ± 1,17 mg CBD	1,38 ± 0,75		48,92 ± 26,34	1,28 ± 0,51		1,22 ± 0,26						
	Orale (huile)		2,2 mg THC 2,4 mg CBD	3,29 ± 1,39		65,36 ± 20,4	1,28 ± 0,36		1,33 ± 0,35						
Perez-Acevedo et al., 2021															
11H, 2F	Orale (décoction, 5,9 % THC and 8.4 % CBD)	Sérum	0,3 ± 0,12 mg THC 0,7 ± 0,4 mg CBD	0,4 ± 0,2	1,0 ± 0,5	7,4 ± 3,5	1,8 ± 1,9	1,6 ± 0,6	2,4 ± 1,8				5,6 ± 5,0	3,8 ± 1,4	9,9 ± 3,8
	Orale (0,45 ml huile, 5,9 % THC and 8,4 % CBD)		1 ± 0,2 mg THC 0,9 ± 0,2 mg CBD	0,4 ± 0,2	1,5 ± 1,2	5,6 ± 2,9	1,5 ± 0,9	3,3 ± 6,3	1,8 ± 0,8				28,4 ± 33,5	3,7 ± 2,2	12 ± 6,5
	Orale (décoction, 5,9 % THC and 8.4% CBD)	Urine	0,3 ± 0,12 mg THC 0,7 ± 0,4 mg CBD			802,3 ± 895,7 ng									
	Orale (0,45 ml huile, 5.9 % THC and 8,4 % CBD)		1 ± 0,2 mg THC 0,9 ± 0,2 mg CBD			437 ± 339,6 ng									

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)				
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH		
Peters et al., 2022																	
5H, 4F	Orale (Red No 2 softgel; 2,5 mg THC + <0.25 mg CBD; chaque 12 h pendant 7 jours consécutifs)	Plasma	5 mg THC + 0,06 mg CBD	J1	<LOQ	<LOQ	6,2 ± 36,9	-	-	2 (2-4)						-	
				J7	0,12 ± 0,32	<LOQ	10,1 ± 43,8	1	-	4 (1,5-8)						25,6 ± 9,8	
4H, 4F			10 mg THC + 0,12 mg CBD	J1	0,39 ± 0,54	<LOQ	8,7 ± 72,1	2	-	2 (2-6)							-
				J7	0,28 ± 0,53	<LOQ	20,4 ± 26,5	1	-	2 (1-6)						27,5 ± 3,7	
2H, 6F			15 mg THC + 0,18 mg CBD	J1	1,07 ± 0,73	4,36	22,4 ± 45,4	2	2	3 (2-4)							-
				J7	1,23 ± 0,87	5,68	43,6 ± 47,4	1	2	2 (1-2)						30,7 ± 8,2	
5H, 3F			20 mg THC + 0,24 mg CBD	J1	1,17 ± 1,34	5,07 ± 1,4	24,9 ± 38,1	2	2	4 (2-11,9)							-
				J7	1,25 ± 1,43	4,67	51,6 ± 48,1	2	4	2 (1-12)						27,6 ± 3,5	
Pichini et al., 2020																	
1H	Orale (décoction)	Sang	0,36 mg THC 0,42 mg CBD	1	1,2	17,1	2	2	3								
	Orale (huile)	Sang	0,95 mg THC 0,86 mg CBD	0,5	0,7	4,3	2	2	2								

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Sachse-Seeboth															
27H, 16F (NF)		Plasma	15 mg THC (CYP 2C9 *1/*1)	2,7 (1,1–3,9)	2,8 (2–5,8)	25,7 (18–41,3)	3,3 (2–3,5)	3,3 (2,2–3,5)	3,4 (3,3–3,5)				7,5 (5,4–15,2)		
			15 mg THC (CYP 2C9 *1/*2)	2,7 (1,6–3,6)	4,1 (2,8–4,5)	28,4 (19,8–35,8)	3,4 (2–5)	3,4 (3–5,5)	3,4 (3–9,8)				7,3 (5,1–11,3)		
			15 mg THC (CYP 2C9 *2/*2)	2,6 (1,8–4,1)	2,5 (1,6 2,9)	20,9 (13,6–27,9)	3,6 (2–5)	4,2 (2,4–5)	4,2 (2,5–6,5)				7,2 (1,9–10)		
			15 mg THC (CYP 2C9 *1/*3)	3,0 (2,3–4,6)	2,8 (2,4–4,0)	15 (11,4–16,6)	3,4 (2,7–5)	3,4 (3,3–5)	3,4 (3,3–7)				15,1 (6,6–18,7)		
			15 mg THC (CYP 2C9 *2/*3)	4,4	6,5	26,6	2	3,3	3,3				8,6		
			15 mg THC (CYP 2C9 *3/*3)	6,3 (2–9,7)	2,8 (1,1–5,1)	4,8 (2–8,9)	3,4 (2,3–3,6)	3,4 (2,3–3,6)	3,4 (2,3–4,6)				22,1 (16,7–33,3)		
Schlienz <i>et al.</i>, 2018															
9H, 9F	Orale (brownies; ~11 % THC)	Urine	10 mg THC			106,8 (33,8–277,9)			8,2 (4–17)			44,7 (28–72)			
			25 mg THC			335,1 (74,8–728,6)			5,8 (4–7)			52 (40–64)			
			50 mg THC			712,55 (215,5–1025)			9,2 (3–17)			93,3 (24–146)			

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	Cmax (ng/ml)			Tmax (h)			Tlast (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Sellers et al., 2013															
165H, 92F	Oromucosale (spray)	Plasma	21,6 mg THC +20 mg CBD (8 sprays)	3,1 ± 1,64	3,9 ±2,23		1,9 (0,87- 23,95)	1,9 (0,87- 6,48)							
			64,8 mg THC + 60 mg CBD (24 sprays) ou 97,2 mg THC + 90 mg CBD (36 sprays)	9,2 ± 6,29	10 ± 6,86		2,4 (0-23,95)	2,5 (0-6,45)							
Spindle et al., 2020															
9H, 8F	Orale (brownies)	Sang	10 mg THC	0,8 (0-4)	1,4 (0-4)	12,6 (6-27)	1,7 (0-4)	1,9 (0-5)	2,7 (1,5-5)						
			25 mg THC	3,4 (0-9)	4 (1-10)	32,8 (17-62)	1,9 (0-5)	2,2 (1-5)	3,5 (2-6)						
			50 mg THC	5,9 (0-18)	6,5 (3-23)	49,6 (17-148)	1,6 (0-3)	1,9 (0,5-4)	2,6 (1,5-4)						
Stott et al., 2013															
24H	Orale (spray 1 fois/j, pdt 9 j)		5,4 mg THC 5 mg CBD (2 sprays)	1,48 ± 0,53	2,28 ± 0,58		1 (0,75- 1,5)	1,13 (0,75- 2,57)					1,94 ± 0,61	6,47 ± 3,49	
			10,8 mg THC 10 mg CBD (4 sprays)	3,98 ± 2,28	4,67 ± 2,56		1,5 (0,75-2)	2,13 (1-2,5)					3,72 ± 2,51	8,79 ± 2,88	
			21,6 mg THC 20 mg CBD (8 sprays)	5,4 ± 2,41	8,28 ± 4,29		1 (0,75- 1,50)	2,25 (1-4,02)					5,25 ± 3,43	8,13 ± 1,61	

Tableau 9 Paramètres cinétiques à la suite d'une exposition au THC par la voie orale (suite)

Participants (groupe)	Voie(s)	Matrice	Dose	C _{max} (ng/ml)			T _{max} (h)			T _{last} (h)			T _{1/2} (h)		
				THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH	THC	11-OH-THC	THC-COOH
Vandrey et al., 2017															
9H, 9F (expérience antérieure avec cannabis, mais abstinence 3 mois avant l'étude)	Orale (brownie)	Sang	10 mg THC	1 (0-3)	1 (0-2)	7,2 (5-14)	0,9 (0-2)	1,3 (0-3)	3,2 (2-4)	2 (0-5)	2,6 (0-4)	6,7 (3-12)			
			25 mg THC	3,5 (3-4)	3,3 (2-5)	21,3 (12-39)	2,6 (1-4)	3 (1,5-4)	3,3 (1,5-6)	7,8 (4-22)	5,5 (3-8)	24 (8-46)			
			50 mg THC	3,3 (1-5)	3,2 (2-4)	29,3 (16-44)	2,3 (1-6)	1,8 (1-3)	3,3 (1,5-6)	6,8 (3-12)	7,7 (4-12)	51,3 (6-94)			
Wachtel et al., 2002															
7H, 5F	Orale (brownie)	Plasma	8,4 mg THC	~ 4,1			3								
			16,9 mg THC	~ 6,8			2,5								

NU : non-utilisateurs de cannabis; FO : fumeurs occasionnels; FF : fumeurs fréquents; NF : non-fumeurs; *à jeun

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high*

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Abrams et al., 2007										
15H, 3F	Vaporisation	1,7 %	2	30		>360	2, 30, 60, 180 et 360 min	~60/100	Aucune différence dans l'effet du <i>high</i> entre les 2 modes d'administration; ↑ effet avec ↑ teneur en THC de manière significative en vaporisant et en fumant.	
	Fumé	1,7 %	2	2		360		~58/100		
	Vaporisation	3,4 %	2	2		>360		~70/100		
	Fumé	3,4 %	2	2		>360		~60/100		
	Vaporisation	6,8 %	2	2		>360		~70/100		
	Fumé	6,8 %	2	2		>360		~65/100		
Almog et al., 2020										
19H, 8F	Vaporisation (22 % THC, <0,1 % CBD)	0,5 mg	3,7 ± 1,4	15		>150	5, 15, 30, 60, 90, 120 et 150 min	2,5/10	<i>High</i> effets indésirables le plus rapportés (20,29 %).	↑ significative de FC pour la dose de 1 mg à 15 min.
		1 mg	4,4 ± 2,1	60		>150		4,7/10		
Arkell et al., 2019										
11H, 3F	Vaporisation (11 % THC; <1 % CBD)	125 mg	10	15		>240	15, 60, 120, 180 et 240 min	80/100	CBD dans le cannabis ne modifie pas beaucoup les effets subjectifs du THC.	
	Vaporisation (11 % THC; <11 % CBD)	125 mg	10	15		>240		70/100		
Boles-Ponto et al., 2004										
12H et 12F (FO) 6H et 6F (FF)	Fumé	20 mg	0	12		>42	12, 27 et 42 min		Évaluation du <i>high</i> significativement plus faible chez les FF que les FO, même si les concentrations de THC étaient plus élevées.	Changement dans les paramètres cardiovasculaires; FC plus faible chez les FF que chez les FO; effets du <i>high</i> significativement corrélés aux changements de PA et du RPP plutôt que du FC.

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Bosnyak et al., 2022										
46H et 26F	Fumé ou vapotage (<i>ad lib</i>)	nd		0			0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 et 240 min	7,48/10 (± 0,72)	Immédiatement post-inhalation.	
Brenneisen et al., 2010										
12H	Fumé (joint 70 mg)	25 mg (8 mg biodisponible)	5	-		nd	nd	18-32 (± 23-31) (/100)		
Cooper et Haney 2009										
12H et 12F	Fumé	1,8 % (<i>blunts</i> ou joints)					15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 et 180 min	BH : ~18/100 JH : ~28/100 BF : ~12/100 JF : ~20/100	Taux du <i>high</i> plus élevé en fumant des joints vs <i>blunts</i>	FC augmente légèrement et de manière non significative avec % THC
		3,6 % (<i>blunts</i> ou joints)				BH : ~23/100 JH : ~35/100 BF : ~21/100 JF : ~35/100				
Cooper et Haney 2014										
35H, 35F (FF)	Fumé*	3,27 ou 5,5 %	nd	15	15	>180	15, 30, 60, 90, 120 et 180 min	H : ~43/100 F : ~47/100	Aucune différence pour l'effet <i>high</i> entre les hommes et les femmes.	↑ FC similaire pour les 2 sexes
Desrosiers et al., 2015										
8H, 3F (FO)	Fumé (6,8 % THC; <i>ad lib</i>)	54 mg	30	15		180	0,25, 30, 60, 120,	~ 75/100	FO ont obtenu des scores significativement plus élevés que les FF pour l'effet du <i>high</i> .	
10H, 4F (FF)			30	15		60	180, 240 et 360 min	~ 65/100		

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
D'souza et al., 2004										
14H et 8F	Intraveineuse	2,5 mg 5 mg	10	10	10	200	10, 80 et 200 min	53/100 ± 7 40/100 ± 6	THC a augmenté transitoirement les scores du <i>high</i> .	
D'souza et al., 2008										
21H et 9F (FF)	Intraveineuse	2,5 mg 5 mg	10	10			10, 80 et 200 min		THC a augmenté transitoirement les scores du <i>high</i> , pas de différence avec le groupe contrôle (D'souza 2004).	↑ FC de manière dose-dépendante.
Hunault et al., 2008										
24H	Fumé	29,3 mg 49,1 mg 69,4 mg	9 14 12	10-120	5	210 - 300	5, 10, 15, 20, 25, 30, 42, 55, 90, 120,..., 360 et 420 min	52,7/100 (27,9) 61,8/100 (29,3) 79,9/100 (18,7)	↑ significative de l'effet du <i>high</i> avec les doses.	↑ significative de la FC avec les doses; aucun changement significatif pour la PA
Kleinloog et al., 2012										
49 (FO)	Vaporisation (90 min entre les doses)	2 mg 4 mg 6 mg	-	25 (après chaque dose)			12, 25,33 et 64 min après chaque dose	10,7/100 (11,9)	THC induit un effet psychomimétique transitoire chez des volontaires sains, mesuré par la sensation d'euphorie.	
Klumpers et al., 2011										
4H, 5F	Orale (Namisol)	6,5 mg 8 mg	39,3 43,6	-			19, 36, 51, 65 et 95 min après chaque dose	Score non disponible, valeurs représentées s/f d'unité (différence score entre dose et placebo).	↑ significative de la sensation du <i>high</i> par rapport au placebo.	↑ significative de la fréquence cardiaque par rapport au placebo.

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Klumpers et al., 2012a										
11H et 11F (FO)	Vaporisation (90 min entre les doses)	2 mg 6 mg 6 mg	5 (après chaque dose)	Entre 29 et 59 (après chaque dose)			29, 59 et 83 min après chaque dose	11,3/100	Scores de sensation de <i>high</i> ont augmenté après la première et la deuxième administration de THC, mais pas après la troisième.	Élévation aiguë de la FC puis diminution rapide après chaque dose.
Klumpers et al., 2012b										
30H	Vaporisation (60 min entre les doses)	2 mg 4 mg 6 mg 6 mg	5 (après chaque dose)	41			23 et 41 min après chaque dose	~ 15/100 ~ 25/100 ~ 40/100 ~ 40/100	Scores de sensation de <i>high</i> ont augmenté après les 3 premières administrations de THC, mais pas après la dernière.	-
Lorenzl et al., 2022										
12H (NU)	Oromucosale (formulation nanoparticulaire de spray à base d'huile, THC+CBD)	3,96 mg	1,54 ± 0,4	180	10	480	10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 1440, 1560, 1680 et 1800 min	0,7/10	Effets psychotropes négligeables.	
Liem-Moolenaar et al., 2010										
26H (FO)	Vaporisation (90 min entre les doses)	2 mg 4 mg 6 mg		Entre 22 et 34 (après chaque dose)			22, 34 et 61 min après chaque dose	12/100	Sensation de <i>high</i> induite par le THC.	-

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants		Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Mason et al., 2019											
12H, 8F (FO)	10	Vaporisation (13,5 %)	300 µg/kg	6	20			20, 40, et 60 min	~ 6,5/10	Évaluation de l'effet du <i>high</i> a été significativement augmentée par le THC dans le groupe recevant la dose complète, mais pas dans celui recevant la dose divisée.	Changements induits par le THC dans la connectivité fonctionnelle cérébrale (↑ glutamate dans le striatum, et ↑ dopamine) sont en corrélation avec les effets subjectifs du <i>high</i> .
	10		3 × 100 µg/kg (pdt 15 min)	50	40			20, 40, et 60 min	~ 2,5/10		
Matheson et al., 2022											
34H, 14F		Fumé (<i>ad lib</i> 10 min)	12,5 %	5	5			5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 et 360 min	68,4/100 (26,1)	Aucune différence entre les polymorphismes de l'ABCB1 en ce qui concerne les effets subjectifs.	-
Ménetrey et al., 2005											
8H (FO)		Orale	16,5 mg 45,7 mg	60	150			60, 150, 240, 330, 420, 600 et 1440 min	~ 7/10 ~ 9,5/10	Effet du <i>high</i> plus élevé à la dose plus élevée.	-

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Meyer et al., 2018										
6H, 5F (NF)	Inhalation* (aérosol, THC+CBD)	1,6 mg (biodispo 0,65 mg)	5	0	0	480	0, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240 et 480 min	<10 %	Effets psychotropes plus importants si inhalée, malgré une exposition absolue au THC plus faible par rapport à l'ingestion (Lorenzl et al., 2022).	
	Intraveineuse (THC+ CBD)	1,6 mg biodispo.	5	20	0	480		~35 %		
O'Leary et al., 2002										
6H, 6F (FO)	Fumé (~ 20 mg) (15 min entre les doses)	1 ^{re} cig 2 ^e cig 3 ^e cig	-	-				7,4/10 (1,7) 7,3/10 (1,5) 7/10 (1,8)	Évaluations subjectives du <i>high</i> n'ont pas été corrélées de manière significative avec les niveaux de THC.	↑ flagrante de la FC et légère de la PA (pression diastolique); relation significative constante de la FC avec le niveau de THC dans le sang, mais pas la PA.
O'Leary et al., 2003										
6H, 6F (FO)	Fumé	1 cig (~ 20 mg)					Directement après avoir fumé	7,6/10 (1,6)	↑ significative de l'effet du <i>high</i> dans les deux groupes.	↑ FC dans les deux groupes
6H, 6F (FF)	Fumé	1 cig (~ 20 mg)						6,7/10 (1,9)		
Ramaekers et al., 2009										
8H, 4F (FO)	Fumé (13 % THC) Fumé	500 µg/kg	5	5		>440	0, 45, 80, 140, 200, 320 et 440 min	~75/100	FO ont obtenu des scores significativement plus élevés que les FF pour l'effet du <i>high</i> .	
9H, 3F (FF)			5	45		>440		~55/100		

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Ramesh <i>et al.</i>, 2013										
17H, 1F (FF)	Fumé (5,5 à 6,7 %)	2 puffs 4 puffs 6 puffs	-	15			15, 30, 60, 90, 120, 180 et 210 min	~ 43/100 ~ 47/100 ~ 45/100	Effet du <i>high</i> à toutes les doses, mais non dose-dépendant.	↑ FC dose-dépendante, réduction des émissions de CO avec 6 <i>puffs</i>
Schlienz <i>et al.</i>, 2020										
9H, 8F	Orale	10 mg 25 mg 50 mg	120 180 60	120 180 90			30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 et 480 min	18/100 (1,8) 38,3/100 (2,5) 47,5/100 (2,7)	Effets subjectifs discernables à faible dose et prononcés à forte dose (25 et 50 mg); corrélation positive de la concentration de THC dans le sang avec l'évaluation de l'effet de la drogue.	↑ FC; effet sexe.
Spindle <i>et al.</i>, 2018										
9H, 8F	Fumé	10 mg 25 mg	10	10 30			10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 et 480 min	46/100 (26) 66/100 (29)	Pour le cannabis fumé et vaporisé, aux deux doses actives, les concentrations de THC dans le sang total étaient positivement corrélées aux évaluations subjectives de l'effet de la drogue.	↑ de FC pour les deux méthodes d'inhalation et à toutes les doses.
	Vaporisation	10 mg 25 mg	10	30 10				69/100 (26) 77/100 (23)		

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Vandrey et al., 2017										
9H, 9F	Orale	10 mg 25 mg 50 mg	54 (0-120) 156 (60-240) 138 (60-360)	Entre 60 et 180			30 min; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6 et 8 h	~ 55/100 ~ 70/100 ~ 75/100	Effets subjectifs généralement dépendants de la dose, atteint leur maximum 1,5 à 3 heures après l'administration et dure de 6 à 8 heures.	
van Hell et al., 2011										
26	Vaporisation (30 min entre les doses)	6 mg 1 mg 1 mg 1 mg	5 (après chaque dose)	27			4, 27, 37, 57, 64, 84, 94, 114, 180 et 210 min	30,3/100 ± 29,7	THC a induit une ↑ significative de l'effet du <i>high</i> ; Cmax plasmatique (à t=4 min) significativement corrélée avec la sensation maximale du <i>high</i> (à t=27 min).	↑ significative FC
Wachtel et al., 2002										
7H, 5F	Orale (marijuana)	8,4 mg 16,9 mg	150	90 90			30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 et 300 min	20/100 35/100	↑ dose-dépendante de l'effet du <i>high</i> dans les deux conditions (THC-seul et marijuana).	Ni le THC seul ni la marijuana n'ont eu d'effets notables sur les mesures physiologiques (FC, PA, fréquence respiratoire)
	Orale (THC)	8,4 mg 16,9 mg	150	90 120		25/100 50/100				
7H, 6F	Fumé (marijuana)	8,4 mg 16,9 mg	5	5			5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 210, et 300 min	70/100 70/100	Effet du <i>high</i> non-dose-dépendant.	↑ significative plus importante de la FC avec la marijuana que le THC à la dose la plus faible (15 et 45 min post-exposition)
	Fumé (THC)	8,4 mg 16,9 mg	5	5		60/100 65/100				

Tableau 10 Relation dose-réponse de la concentration de THC et l'effet du *high* (suite)

Participants	Voie	Dose de THC	Tmax de THC (min)	Emax (min)	Temps d'apparition des effets (min)	Temps de fin de détection des effets (min)	Point temporel de mesure	Score (<i>high</i>)	Effets subjectifs	Effets physiologiques
Zuurman <i>et al.</i>, 2008										
12H	Vaporisation (90 min entre les doses)	2 mg 4 mg 6 mg 8 mg	Quelques minutes après l'exposition				22 et 47 min après chaque dose	~11/100	Accumulation des effets, car l'effet de la dose précédente ne s'est pas estompé avant l'administration de la dose suivante; effets du THC décalés par rapport à la concentration plasmatique, montrant une hystérésis.	
Zuurman <i>et al.</i>, 2010										
36H	Vaporisation (60 min entre les doses)	2 mg 4 mg 6 mg 6 mg		5 h (après la 1 ^{re} dose de 6 mg)			23 et 41 min après chaque dose	3,5 U	L'échelle EVA <i>feeling high</i> est l'une des plus sensibles aux effets du THC.	FC a augmenté de manière significative et dépendante de la dose après l'administration de THC.

FO : Fumeurs occasionnels; FF : fumeurs fréquents; FC : fréquence cardiaque; PA : pression artérielle; RPP : *rate pressure product* (charge de travail du myocarde)
EVA : Échelle visuelle analogique; EVA : Drug effect questionnaire; HbO : oxyhémoglobine; CO : monoxyde de carbone; NU : non-utilisateurs; NF : non-fumeurs

Centre de référence et d'expertise
en santé publique depuis 1998



www.inspq.qc.ca